

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° 492

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MARTIN

Ancien interne des Hôpitaux de Dijon

Né le 7 janvier 1905, à Fontaine-Française (Côte-d'Or)

ÉTUDE

DE LA

THYROXINE SYNTHÉTIQUE

ET DE

SON EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

Président : M. P. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

200

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MARTIN

Ancien interne des Hôpitaux de Dijon

Né le 7 janvier 1905, à Fontaine-Française (Côte-d'Or)

ÉTUDE

DE LA

THYROXINE SYNTHÉTIQUE

ET DE

SON EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

Président : M. P. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCC. . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 BUSQUET. . . Pharmacologie.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL. . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE. . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GASTINEL. . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD. . . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. . . . Histologie.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 LEQUEUX. . . Obstétrique.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale.
 CHIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 BASSET. . . Clinique chirurgicale
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.

MM.

MATHIEU. . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER. . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé .	Stomatologie,
LEDOUX-LEBARD.	Education physique.
WEIL-HALLÉ.	Radiologie clinique
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À MON PÈRE, A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE, LE D^r HENRI JACOTOT

Directeur de l'Institut Pasteur de Nha-Trang (Annam)

A MES PARENTS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

*Qui a bien voulu me faire le
grand honneur d'accepter la pré-
sidence de cette modeste thèse,
hommage de mon profond res-
pect.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SAINTON

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

*Qui a bien voulu m'inspirer le
sujet de cette thèse. Faible témoi-
gnage de vive reconnaissance et
de respectueuse admiration.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. PETITJEAN

Professeur de Clinique médicale à l'École de Médecine de Dijon.

*Qui fut notre premier maître
toujours bienveillant et qui nous
a éclairé de ses précieux conseils.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de notre bien sincère recon-
naissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL-GÉNÉRAL
DE DIJON, dont nous fûmes l'interne ou l'externe.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE DIJON

*En les remerciant de leur bien-
veillante sollicitude.*

ÉTUDE

DE LA

THYROXINE SYNTHÉTIQUE

ET DE SON EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

INTRODUCTION

Les modifications qu'ont subi, dans les 20 dernières années les extraits de glandes endocrines ont eu pour but principal d'améliorer leur pureté et de les rendre plus stables et plus actifs.

C'est ainsi qu'après avoir injecté sous la peau des extraits glycérisés d'organes on s'aperçut que l'ingestion de la glande crue donnait des résultats aussi bons, sinon meilleurs. Dans certains cas on faisait macérer l'organe et l'on injectait en lavement le liquide de macération à l'aide d'une très longue sonde rectale. Puis les découvertes de la physique et de la chimie permirent la préparation des poudres d'organes desséchées par le vide ou une basse température. Mais ces procédés, malgré tous les progrès qu'ils représentent, ne donnent pas des produits d'une pureté et d'une stabilité parfaites. La stérilisation qu'ils subissent, soit par la chaleur, soit par les antiseptiques, est susceptible de modi-

fier leurs principes actifs. Aussi la chimie s'est appliquée à isoler les hormones glandulaires à l'état de composés chimiques définis et même dans certains cas à les synthétiser.

Il en est ainsi pour l'adrénaline isolée en 1901 par Takamine, l'insuline en 1922, par Banting et Best au Canada ; plus récemment la thyroxine (Kendall, 1915) et la folliculine.

La découverte de la thyroxine par Kendall, sa synthèse par les Ecossais Harington et Barger, peuvent compter au même titre que l'insuline parmi les plus belles conquêtes de la chimie moderne, conquête d'autant plus remarquable qu'elle intéresse la glande la plus importante du corps humain, celle qui de l'avis unanime domine non seulement la pathologie endocrinienne mais encore la pathologie toute entière puisqu'elle est « la glande de l'activité ».

C'est la thyroxine, produit de synthèse, que nous voulons étudier dans ce travail.

A son sujet plusieurs questions se sont posées. Elles ne sont pas toutes résolues : Est-elle l'hormone de la glande, ou seulement un des éléments de celle-ci ? Son action est-elle identique à celle de la glande et de ses extraits ? Quelles sont les relations quantitatives entre ces produits ? Présente-t-elle sur eux des avantages, ou bien des inconvénients ? Son emploi est-il plus ou moins dangereux que celui des produits glandulaires ?

Les solutions de tous ces problèmes ont tenté

bien des chercheurs. Leur passionnant intérêt a valu à la science de fort beaux travaux :

En Angleterre, de Murray, D. Lyon, Harrington, Barger ;

En Allemagne de Oswald, F. Hildebrandt, Haffner E. R. Grawitz et W. Dubberstein ;

Aux Etats-Unis, de Kendall, Plummer, Boothby, et Sandiford, Osterberg ;

En France enfin où l'impulsion fut donnée par les recherches de P. Sainton et de ses collaborateurs : Véran, Mamou, Simonet, de M. Labbé, Mouzon à Paris, Lucien, Parisot et Richard à Nancy.

Avant d'entrer dans l'étude de la thyroxine synthétique, nous résumerons les principales données que l'on possède sur l'hormone thyroïdienne ; nous envisagerons ensuite les travaux qui ont conduit à l'isolement de son principe actif, la thyroxine ; nous envisagerons ensuite sa composition chimique, sa synthèse, son action physiologique sur l'animal et sur l'homme. Nous terminerons par son action sur l'homme hypothyroïdien, en insistant sur l'importance de la recherche du métabolisme basal avant et au cours du traitement.

I. — La Sécrétion Thyroïdienne.

L'HORMONE THYROIDIENNE

La thyroïde fut connue dès la plus haute antiquité.

Galien la décrit vaguement.

Vesalius la décrit plus complètement en 1543.

Eustachius en 1551 reconnaît que l'isthme est une partie importante de la glande.

Cassérius en 1601 assure qu'elle est composée de 2 parties mais la notion de sécrétion endocrinienne semble remonter au xvii^e siècle. Wharton, un médecin anglais publiait en 1656 un livre intitulé *Adenographia* dans lequel, avec une précision et une perspicacité remarquables, il semble avoir entrevu la fonction de la glande thyroïde, qui l'avait frappé par son extrême vascularisation. Il suggère qu'elle « contribue de quelque substance au sang ».

Cent vingt ans plus tard, Théophile Borden avance la théorie que, non seulement chaque glande, mais encore chaque organe du corps élabore une substance spécifique, ou sécrétion, et que ce qu'il nomme « intégration physiologique du corps »

(qu'il faut sans doute interpréter comme la somme des phénomènes physiologiques) dépend de l'ensemble de ces sécrétions.

Peu à peu, on finit par reconnaître que les symptômes de crétinisme endémique ou sporadique, le myxœdème et ce que l'on nommait cachexia strumaprima, ont pour facteur commun l'absence de thyroïde et que l'absorption de thyroïde améliore l'état général et en fait régresser les symptômes.

Coindet, en 1820 rapporte la diminution des goîtres après administration de sels iodés. D'ailleurs n'avait-on pas, depuis l'antiquité, administré aux goitreux des algues ou des éponges chargées d'iode ? (Roger de Palerme, Ecole de Salerne).

En ce qui concerne l'hypothyroïdie c'est en Angleterre en 1836, que Sir Ashley Cooper pratiqua la thyroïdectomie sur de jeunes chiens et ne découvrit rien d'autre que le fait qu'ils survivaient à l'opération.

Au même moment, T. W. King, un de ses compatriotes écrivait au sujet de la glande thyroïde — « Comme toutes les autres parties, il faut qu'elle soit nourrie, mais au contraire de certaines parties de la même espèce sa nourriture ne semble pas être la plus importante intention de son apport vasculaire. Un jour, nous serons peut-être capables de démontrer qu'un principe maternel particulier est formé lentement et tenu partiellement en réserve et que ce principe est aussi supplémentaire d'importantes fonctions subséquentes au cours de la cir-

culatation après qu'il a été déversé dans la veine cave descendante ».

En 1847, le Dr Hugh Norris découvrit la fréquence du crétinisme dans un village de goitreux du Comté de Somerset et en déduit que la coexistence du crétinisme et du goitre ne doit pas être considérée comme une simple coïncidence mais qu'on doit y voir une relation de cause à effet.

En 1850, T. B. Curling, après avoir autopsié deux crétins sporadiques constate une absence totale de glande thyroïde.

Puis Hilton Flagg démontre en 1871 l'identité du crétinisme endémique accompagné de goitre et du crétinisme sporadique avec absence ou dégénérescence de la glande thyroïde.

Reverdin en 1882 et Kocher en 1883 provoquent pour la première fois le myxœdème expérimental par ablation de la glande thyroïde chez l'animal.

Simon, Horsley, par diverses expériences font progresser l'idée de déficience thyroïdienne dans le myxœdème et les états similaires.

C'est en 1890 que Bettancourt et Serrano pratiquent pour la première fois et avec succès la greffe thyroïdienne sous-cutanée chez les myxœdémateux.

Les expériences se poursuivent alors dans la même direction et Wassale en 1891 arrive à prévenir la cachexie strumiprive chez les chiens en leur faisant des injections intraveineuses de leur propre glande thyroïde.

C'est Murray, qui, la même année, traite un

patient à l'aide d'injections sous-cutanées de glande thyroïde de mouton et voit les symptômes de myxœdème régresser.

En 1892, Owitz de Copenhague préconise l'emploi de glande fraîche dans le traitement du myxœdème.

Mackenzie et Fox rapportent les mêmes bons résultats obtenus par ingestion buccale de la glande et sont les premiers à constater et à décrire les symptômes d'intoxication thyroïdienne par dose excessive.

En 1895, Ord qui étudiait la question depuis longtemps, soigne avec White un sujet myxœdémateux, par administration quotidienne de 20 gouttes d'extrait thyroïdien glycéринé de mouton. Ils en tirent les conclusions suivantes :

- 1° L'urine est accrue en volume ;
- 2° L'azote éliminé dans l'urine est en excès de l'azote total contenu dans les aliments ;
- 3° L'élimination d'acide phosphorique et de chlore n'est presque pas affectée ;
- 4° L'excès d'azote excrété l'est principalement sous forme d'urée ;
- 5° Le poids du corps diminue rapidement ;
- 6° La température du corps s'élève.

D'importants travaux furent alors poursuivis en Allemagne avec Leichenstern et Wendelstat (1894) Emminghaus et Reinhold.

Les travaux de Mendel, Vermehren, Napier, Denig, Bleibtreu, et Roos démontrèrent que non seulement l'ingestion de glande thyroïde améliore

l'état hypothyroïdien, mais aussi qu'elle amène une décroissance du poids et une augmentation de l'élimination azotée.

A partir de cette époque la thérapeutique thyroïdienne commence à être admise et d'innombrables savants, dans tous les pays du monde, la font progresser.

Oidtman en 1858 fait la première analyse de la glande.

Frerichs, Stœdler isolent la leucine et la xanthine ; en 1895 Notkin isole la thyroéoprotéine ; en 1895 Fraenkel isole la thyroéantitoxine.

Mais on avait jusqu'alors expérimenté soit avec de la glande thyroïde fraîche, soit avec des extraits glycélinés, ou de la glande desséchée. Des travaux de Baumann, on avait déduit que le principe actif de la thyroïde contenait une grande partie d'iode, mais personne n'était arrivé à isoler ce principe des protéines de la glande. Baumann avait tenté cette hydrolyse sans succès. Cependant, avant lui, Bubenow en 1883 et les français Gourlay, Gautier, Bourquelant et Lepinois en 1894, avaient fait des recherches dans ce sens, mais sans résultat important.

Roos, Morkotum, Blumenthal, Tambach, Hutchinson y travaillèrent mais c'est Oswald surtout qui étudia les protéines de la glande thyroïde.

Les éléments. — Ces efforts ne furent pas stériles car on arrivait lentement à déterminer les consti-

tuants de la sécrétion de la thyroïde. On aboutit d'abord à l'iodothyline de Baumann qui contenait 9 % d'iode et qui compensait, dans une certaine mesure, la déficience de la glande. C'est à partir de ce moment que la chimie de la glande se concentra autour de ce composé iodé. Oswald réussit à son tour à fractionner les protéines de la glande et obtint de la thyroglobuline qui produit approximativement les mêmes effets physiologiques que la thyroxine.

C'est en décembre 1914, que Kendall rapporte qu'il a réussi à isoler de la thyroïde une préparation contenant 60 % d'iode.

Les recherches précédentes avaient abondamment démontré que ce principe actif de la glande et qui contenait l'iode était fortement fixé comme constituant des protéines de la glande ; l'isolement devait donc être précédé d'un fractionnement de ces protéines en leurs constituants les plus simples.

II. — La thyroxine.

A) THYROXINE EXTRACTIVE

Travaux de Kendall.

Kendall relate en détail son expérience dans le *Journal of the Medical Association of America* du 19 juin 1915 (p. 2042).

Ayant essayé d'en déterminer la structure, il échoua; mais il conclut qu'elle était un dérivé triodé de l'oxyndol. C'est sur cette erreur de conception qu'il basa son nom : thyréoxyndol ou thyroxine pour abréger.

Il en donne la description suivante : composé cristallin blanc excessivement insoluble dans l'eau, (1/1.000.000) insoluble dans le carbonate et le bicarbonate de soude, mais faiblement soluble dans une solution de lessive de soude, insoluble dans l'alcool, acétone, benzine, éther et tous les autres solvants organiques; facilement soluble dans l'alcool en présence d'acides minéraux. Il arrive après cette expérience à un certain nombre de conclusions touchant le produit obtenu. Il distingue 2 corps différents :

1^o Les composants solubles dans l'acide qu'il appelle groupe α ;

2^o Le composé cristalloïde contenant 60 % d'iode, le groupe β , auquel il attribue à cette époque l'identité chimique : $C_{11} H_{10} O_3 NI_3$ formule reconnue erronée plus tard.

β contient 74 % de l'azote total.

α en contient 9 %.

Résidu alcoolique 9 %.

Ammoniaque libre 8 %.

Kendall était alors persuadé qu'il avait affaire à l'hormone de la glande. Il ajoutait encore une conclusion touchant l'action physiologique de son produit : « croissance rapide du nombre et de la vigueur des pulsations, augmentation du métabolisme et de l'irritabilité nerveuse. »

Il constate également que, donné en excès, ce composé produit des symptômes d'intoxication et que la quantité requise pour l'apparition de ces symptômes est extrêmement faible.

Après avoir expérimenté de même avec le groupe α il constate qu'il ne se produit aucun symptôme d'intoxication mais que, dans les cas de crétinisme et de myxœdème, il exerce une action physiologique.

Est-ce le seul composant actif ? — Cependant les savants qui expérimentèrent le produit découvert par Kendall ne semblent pas être de son avis en ce qui concerne l'identité de la thyroxine et de l'hormone thyroïdienne.

Les expériences de Hildebrandt, sur des rats et celles surtout de Schittenhelm et Eisler tendent à prouver que la thyroxine n'est pas le seul produit actif de l'hormone thyroïdienne.

Schittenhelm et Eisler se basent sur le fait que la dose de 6 millig. de thyroxine (contenant la même quantité d'iode que 1 gr. 5 de glande thyroïde) est bien supportée en ingestion par une myxoédémateuse, alors que la dose de 1 gr. 5 de glande thyroïde donne immédiatement lieu à des accidents très graves d'hyperthyroïdisme.

Hildebrandt avait fait des expériences similaires sur des rats.

Mouzon, dans un article de la *Presse médicale* termine sur ces questions : « Comment expliquer ces faits ? La Thyroxine doit-elle être considérée seulement comme un dérivé de l'hormone véritable qui serait encore plus active qu'elle-même ? Se juxtapose-t-elle à d'autres hormones plus puissantes dont la formule serait plus ou moins éloignée ? Ou bien encore les manipulations nécessaires à son isolement lui font-elles perdre, par quelque altération physique inconnue, une partie des propriétés qu'elle conserve dans les extraits thyroïdiens » ?

Ces questions sont restées, jusqu'à ce jour, sans réponse et constituent autant de problèmes que l'avenir résoudra sans doute.

Oswald, un des savants qui ont fait des recherches extensives à ce sujet offre l'hypothèse suivante :

La thyroïde cause la sensibilisation du sympathique aussi bien que celle du vague.

L'hypertthyroïdie produit la diarrhée chez les sympathicotoniques et la constipation chez les vagotoniques.

Mais l'ingestion de thyroxine n'excite pas la sensibilité du système vague *done* elle n'est pas l'hormone complète de la thyroïde.

B) SYNTHÈSE DE LA THYROXINE

Travaux de Harington et Barger

La méthode d'extraction de la thyroxine découverte par Kendall avait un rendement beaucoup trop minime pour permettre une expérimentation extensive du nouveau produit. Une firme américaine avait même essayé de la fabriquer industriellement, mais son prix demeurait prohibitif.

Il importait alors d'effectuer une synthèse du produit. C. R. Harington, un savant anglais, chercha d'abord à modifier la méthode de Kendall afin d'en augmenter le rendement ; il obtint un rendement 25 fois supérieur à celui du savant américain. Au lieu de faire l'hydrolyse par la soude caustique, Harington lui substitua de la baryte et après des modifications variées, il put, à un certain point de l'opération, faire précipiter la plus grande partie de la thyroxine à l'état de sel de baryum, alors que par

la méthode de Kendall elle demeurait en solution.

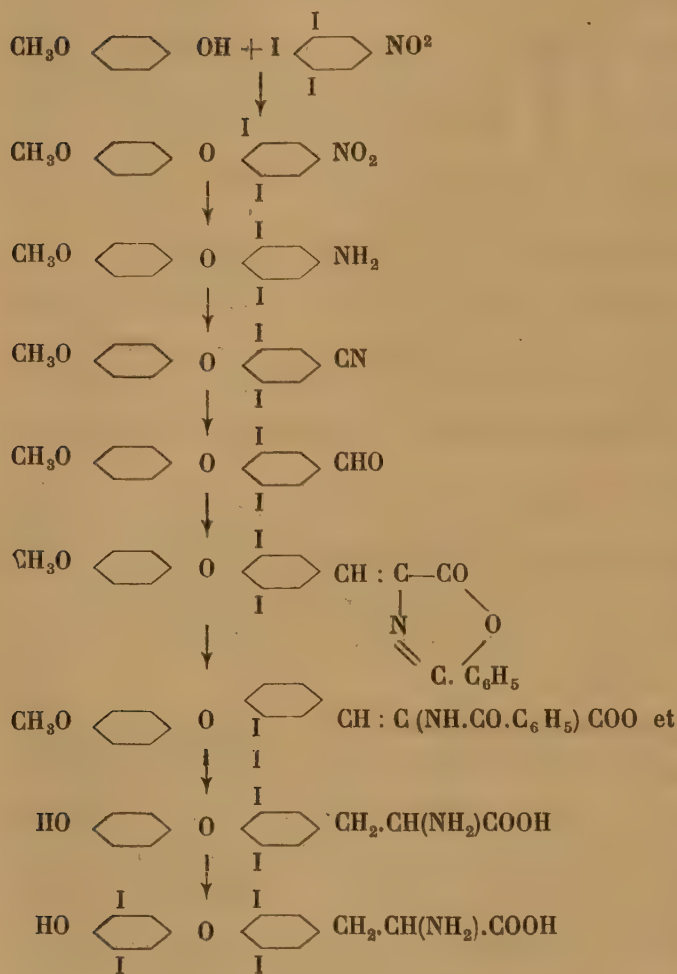
Il obtint ainsi environ 100 gr. de thyroxine dont une certaine partie fut employée à la détermination chimique du corps. Pour y arriver, il reconnut que le préliminaire essentiel était le remplacement des atomes d'iode par des atomes d'hydrogène sans autre changement dans la structure chimique, puisque le nombre des substances organiques qui contiennent de l'iode est très réduit, et que pour rompre la molécule de thyroxine en ses constituants il fallait d'abord se débarrasser de l'iode.

Le résultat désiré fut obtenu par une réduction catalytique par l'hydrogène, dont la quantité employée correspondait quantitativement à l'iode libérée de telle façon qu'il n'y avait pas d'autre changement.

Une certaine quantité de thyroxine sans iode ou désiido-thyroxine fut obtenue ($C^{15}H^{15}O^4N$). L'analyse n'offrait plus alors de réelle difficulté et la détermination de sa formule moléculaire donna : $C^{15}H^{11}O^4NI^4$.

L'année suivante Harington et Barger essayèrent la synthèse du corps en passant par la désiodothyroxine ; mais ils s'aperçurent qu'il était impossible de fixer plus de 2 atomes d'iode au composé ; il fallait donc partir d'un composé dont les atomes d'iode sont déjà en position ou dans des groupements pouvant se transformer convenablement. Nous ne donnerons pas le détail des opérations. Il suffit d'en fixer les phases comme suit :

SYNTHÈSE DE LA THYROXINE HARINGTON ET BARGER



La thyroxine synthétique obtenue par Harington a le même spectre d'absorption que le produit extractif

(Abderhalden, Rossner et Hartmann), les mêmes propriétés physiologiques (Harington, Murray Lyon, Abderhalden) et les mêmes propriétés cliniques, ce qui est plus important, et a été démontré par Murray Lyon, Redhead et Holboll.

Travaux allemands.

D'autre part des travaux considérables se poursuivaient en Allemagne pour effectuer la synthèse de la thyroxine et en 1923 Reiter réussit, comme Kendall, à isoler la thyroxine. Puis, plus tard, les savants Schöeller et Schmidt arrivaient à la synthèse par un procédé différent de celui de Harington, mais dont ils ont gardé le secret.

III. — Action physiologique expérimentale de la thyroxine

comparée à celle des produits thyroïdiens.

Sur les animaux.

D'innombrables expériences ont été faites pour démontrer l'action de la thyroxine. Justin Besançon disait en 1929. « La thyroxine est un médicament intéressant en principe mais qui demande une grande prudence ».

En effet, la question des doses est extrêmement importante et délicate et c'est par l'étude des actions physiologiques sur les animaux que l'on a fait de grands progrès dans la détermination des seuils d'intoxication.

Cette action physiologique sur les animaux est très variée, mais on a étudié plus spécialement les actions suivantes :

- 1^o Action sur l'accélération de la métamorphose des batraciens ;
- 2^o Action sur la croissance ;
- 3^o Action sur les phanères ;
- 4^o Augmentation de la résistance de la souris blanche à l'intoxication par l'acétonitrile ;

5° Stimulation du M. B. ;

6° Effet diurétique.

Action sur l'accélération de la métamorphose des batraciens.

Des expériences avaient été faites en 1912 par Gudernacht qui administra des extraits de glandes variées à des têtards. Il s'aperçut que les extraits thyroïdiens étaient de beaucoup les plus actifs.

Ses expériences furent reprises et continuées par Morse, Lenhart, Rogoff, etc. Mais c'est Romeis qui démontra que l'action de la thyroxine sur la métamorphose des têtards était infiniment plus active que celle des autres composés iodés.

Elle accélérail la métamorphose d'œufs de grenouille à une concentration variant d'un millionième à 5 billionièmes. Les œufs étaient placés dans 500 cmc. d'une solution de thyroxine contenant de 1/1.000.000 à 1/10.000.000 pendant des périodes variant de 24 à 48 heures.

Entre les traitements, les larves étaient placées dans 1.000 cmc. d'eau pure. Après 2 traitements à la thyroxine la métamorphose devint évidente.

Ablin, au cours de travaux très importants, montra lui aussi qu'une plus grande rapidité de métamorphose était obtenue avec la thyroxine.

Les expériences de Gaddum portèrent surtout sur la démonstration du fait que les résultats obte-

nus avec la thyroxine étaient absolument identiques à ceux obtenus avec les extraits thyroïdiens.

Swingle expérimenta sur des axolotls ou larves d'amblystomes et Fontès et Aron sur des larves d'anoures avec le même succès. Courrier rapporte aussi des résultats confirmant ceux des travaux précédents.

Lenhart, qui a expérimenté sur des têtards, en 1915, trouve que l'activité et la puissance de l'hormone thyroïdienne sont mesurables en terme de son contenu en iode : il fait aussi remarquer que la réaction sur les têtards est si sensible que l'expérience pourrait servir comme épreuve biologique pour la détermination de l'activité des tissus thyroïdiens.

Mme Zawadowski découvre que la rapidité de la métamorphose des axolotls présente des modalités en rapport avec la concentration de l'hormone thyroïdienne utilisée. Elle conclut que ces réactions de la thyroxine fournissent une méthode favorable pour la détermination de la teneur en thyroxine des diverses préparations thyroïdiennes.

D'autres expériences de Térao et Wakamori sur les cocons et les larves montrent que, si la thyroxine n'a pas d'effet immédiat, les cocons de la deuxième génération sont plus petits et contiennent plus de soie que ceux de la première.

Action sur la croissance.

Des expériences de Cameron et Carmichael, rapportées par Kendall, il découle que l'influence de la thyroxine ou autres substances thyroïdiennes sur de jeunes animaux se manifeste de 2 façons :

1^o Par un retard de croissance des animaux (rats et lapins) soumis au traitement.

2^o Par une hypertrophie de certains organes tels que le cœur, le foie, les reins, le pancréas et les surrénales. Si la dose de thyroxine est suffisante on remarque aussi un retard notable de la croissance de la glande thyroïde qui a l'air anémique et semble se mettre au repos.

Hewit démontra ensuite que cette hypertrophie n'est que temporaire et qu'elle cesse dès que le traitement à la thyroxine est interrompu, les organes revenant rapidement à leurs proportions normales.

De plus (Cameron et Carmichael) après cessation de la thyroxine, le taux de croissance qui avait été diminué redevient normal et même il se trouve accru de sorte que les animaux soumis au traitement se trouvent plus lourds que les animaux témoins à la fin de l'expérience.

Ces résultats sont expliqués par les auteurs de la façon suivante : l'influence de la thyroxine produirait un catabolisme anormal des tissus et en même temps une oxydation immédiate des principes nutritifs en circulation, qui ont été détruits en grande

partie avant d'avoir pu être utilisés par les cellules des tissus. Cet accroissement de l'activité des tissus aurait provoqué une hypertrophie des organes essentiels du corps : cœur, foie, reins, pancréas, et surrénales à l'exception de la glande thyroïde elle-même qu'on a trouvée au repos à cause de l'absence de stimulation. De nouvelles recherches sont nécessaires pour confirmer cette théorie.

Kunde et William constatent du rachitisme chez les rats éthyroïdés, rachitisme qu'aucune quantité d'huile de foie de morue n'a pu améliorer, ce qui prouverait l'influence importante de la thyroxine sur la croissance et la calcification des os.

D'autre part chez les cobayes hyperthyroïdés, Stefanescu, en 1927, constate une ossification plus avancée des cartilages de conjugaison que chez les animaux témoins.

Enfin Lun Sarkar et Brown démontrèrent son effet sur la moelle des os. L'absence de thyroïde en affaiblirait l'activité.

Action sur les phanères.

En 1924, Sutherland et Simpson étudièrent l'état hypothyroïdien sur un grand nombre de chèvres et de moutons thyroïdectomisés et entre autres résultats trouvèrent que cette opération avait un effet marqué sur le système cutané de ces animaux. Dans la plupart des cas il y avait perte de laine par plaques et diminution notable au poids total de la toison.

De plus, le taux de la croissance des cornes était fortement retardé et cet état était lié directement à la perte de la fonction thyroïdienne.

Il est d'ailleurs curieux de constater la naissance d'animaux complètement dépourvus de poils (porcs et moutons) dans les régions à goître.

Cette condition peut être rapidement améliorée et même complètement guérie par administration d'iode (Kendall). (1) Torrey et Honing, Parhon et Fils, Parhon et Parhon observent des modifications de plumage des jeunes oiseaux, oies, canards et poulets, après administration de thyroxine, changements qui seraient accompagnés d'un retard de croissance ; mais cependant ils remarquent que l'iode libre ou en combinaison organique ne produit pas ces phénomènes.

Cole et Reid firent les mêmes expériences et les mêmes constatations en opérant sur des poules à plumage brun.

Zawadowski administra de la thyroxine à des volailles qui commencèrent à perdre leurs plumes 7 à 8 jours après l'administration du produit.

Zawadowski et Rochlin recommençant cette expérience, notent une raréfaction des plumes mais pas de blanchiment. Krizenecki et Nevalonnyi observent au cours de leurs travaux : perte du plumage, dépigmentation et albinisme partiel ; toutefois cette

1. Il y a lieu de tenir grand compte des résultats obtenus suivant les doses employées : ce qui expliquerait les résultats d'expériences contradictoires en apparence.

dépigmentation ne semblait pas être permanente et cessait avec la cessation du traitement thyroïdien.

Mais c'est Sainton, Sainton et Mamou, Sainton et Simonet en France qui ont fait des travaux tout à fait concluants sur « l'Hyperthyroïdisation intensive chez les gallinacés et son analogie avec le même phénomène chez l'homme ».

Ils obtinrent chez des poules noires un blanchiment marqué des plumes, et arrivèrent après de nombreuses expériences à la conclusion que : « un caractère phanérien acquis par hyperthyroïdisation est transmissible héréditairement ».

En somme, on peut résumer ainsi l'action de la thyroxine sur les phanères : retardement du taux de croissance des cornes et des ongles, affaiblissement et chute des poils et des plumes, blanchiment des poils et des plumes, ces caractères acquis devenant transmissibles héréditairement.

Augmentation de la résistance de la souris blanche à l'intoxication par l'acétonitrile.

En 1905 les travaux de Notkin, Wormser et Blum mirent en lumière la notion du pouvoir désintoxiquant de la thyroïde.

Blum, surtout, croyait que la glande n'avait pas de sécrétion, mais agissait comme un filtre, désintoxiquait les produits que le sang lui amenait, et

que les composés iodés rendaient la glande capable de jouer ce rôle de filtre.

Plus tard Hunt découvre que l'effet toxique de l'acétonitrile est diminué chez la souris par l'administration de substance thyroïdienne. Ce phénomène est spécial à la souris blanche sans que de nombreuses investigations aient pu en révéler la raison. De très nombreuses expériences furent alors faites, notamment par Hunt, Wuth, Von Zwhel, Salomon Straub, etc...

Leurs conclusions sont semblables et peuvent se résumer comme suit : bien que la réaction dépende du régime et d'autres facteurs, elle constitue néanmoins une méthode d'achoppement pour l'activité des préparations thyroïdiennes. L'activité de la thyroïde, comme désintoxicant est proportionnelle à sa teneur en iode et la thyroxine protège la souris contre l'intoxication par l'acétonitrile au même titre que la substance thyroïdienne.

Il est intéressant de noter que Reid Hunt trouve aussi, après des expériences comparatives, que 0 mgr. 05 de thyroxine augmente la résistance de la souris autant que 10 mgr. de glande.

C'est par la méthode de Hunt qu'on a pu découvrir la présence d'hormone thyroïdienne dans le sang des patients atteints d'hyperthyroïdisme.

Stimulation du métabolisme basal.

En 1897, Voit, qui étudie l'action des substances thyroïdiennes sur des chiens remarque qu'après administration de thyroïde l'excrétion de gaz carbonique de ces chiens est augmentée de 20 % environ.

Hildebrandt et Haffner, en 1922, font ingérer à un rat, à l'aide d'une sonde œsophagienne 0 mgr. 1 de thyroxine ; après 6 à 8 heures ils constatent : une chute de poids qui se poursuit pendant 2 ou 3 jours ; de la 12^e à la 24^e heure une augmentation du M. B. qui se maintient pendant 3 ou 4 jours mais revient ensuite à la normale.

Arnoldi, en 1926, étudie l'action de la thyroxine sur le métabolisme du rat et constate que, dans les quelques heures (2 à 4) qui suivent l'administration du produit, le M. B. décroît pour remonter ensuite au bout d'environ 18 heures, et que l'effet est proportionnel à la dose administrée.

Sturgis chez les lapins, Sierens et Noyon sur des pigeons, expérimentent avec les mêmes résultats ; ils découvrent aussi que l'intensité de l'effet et sa rapidité dépendent directement de la quantité du produit administrée.

Toutes ces observations concordent et justifient le rôle que donne Von Norden à la glande thyroïde en 1912 : « la thyroïde agit sur l'oxydation comme un soufflet ravive un feu ».

Effet diurétique.

C'est en 1895 que Roos s'aperçut que, sous l'influence de la glande thyroïde desséchée, le volume d'urine excrétée par un chien augmentait sensiblement. Avec 3 gr. de glande desséchée, ce volume passe de 500 cmc. à 800 cmc. pour retomber à 270 cmc. 11 jours après l'administration du produit. De la même façon l'urée excrétée passe de 14 gr. 4 à 36 gr. 4.

Plus tard, il recommença ses expériences en variant la teneur en iode de la glande administrée ; le volume de l'urine ne varia pas sensiblement, mais le poids de l'urée augmenta avec la teneur en iode. Après avoir fait ces expériences avec de la glande desséchée il les reproduisit avec de la thyroxine et conclut que la thyroxine a, sur le métabolisme de l'azote, la même influence que la glande thyroïde fraîche ou desséchée.

Ces résultats furent également confirmés par les recherches de Alice Rhode et Mabel Stockttolm sur le métabolisme azoté des chiens.

Influence de la Thyroxine sur l'homme normal.

Les travaux de Müller en 1895 sur la perte de poids du corps après ingestion de thyroïde, ceux de Magnus-Lévy en 1896, mirent en lumière l'in-

fluence de la glande thyroïde sur les échanges gazeux et le métabolisme de l'azote.

Magnus-Lévy montra que l'ingestion de glande thyroïde desséchée provoque une augmentation de la consommation de l'oxygène, une augmentation de l'élimination du CO_2 et de l'azote, cela en dépit d'un régime très riche en calories. Il interprétait ce phénomène par l'action toxique de la thyroïde, mais attirait l'attention sur le caractère temporaire de cette élimination et concluait que cette perte soudaine de l'azote n'était pas due à l'épuisement des réserves de graisse du corps puisqu'elle ne se produisait qu'au début de l'expérience.

Schondorf (1897) démontra que dans les premiers stades qui suivent l'administration de thyroïde ou de préparation thyroïdienne il se produit une élimination des substances azotées accumulées dans les tissus, mais que plus tard a lieu une véritable destruction des « protéines organisées » ayant pour but de subvenir à l'augmentation des dépenses énergétiques.

D'importants travaux furent faits par Hirschlaff (1899), Von Bergmann (1909), Salomon (1904) et Steyrer (1907) sur le métabolisme respiratoire des hyperthyroïdiens, de même que par Graf (1923), Boothby et Sandiford (1924), Aub (1922), Means (1915), Du Bois (1916), etc.

Peu de médecins ont étudié ou publié le résultat d'expériences sur l'action de la thyroxine ou des substances thyroïdiennes sur l'homme normal. Ce-

pendant Boothby, Sandiford et Slosse relatent (dans les *Archives des Maladies de l'appareil digestif*) l'expérience suivante faite sur un sujet normal de 27 ans pesant au début de l'expérience 68 kgr.

Période	DATE	Poids	Q. R.	Calories tot. p. heure	M. B. %	DOSES DE THYROXINE
1	7 au 10 oct.	68 kgs	0,76	64,3	— 11	
2	11-16 oct.	67,3	0,76	67	— 7	
3	17-19 oct.	67	0,73	66,3	— 8	
4	20 oct.	67,9	0,74	65,8	— 9	8 milg. intra-vein. à 10 h. 37
	21	67,1	0,77	72,6	+ 1	
	22	67,5	0,79	73,4	+ 2	
	23	66,3	0,79	76,7	+ 8	
	24	66,2	0,81	75,2	+ 5	
	25	66,4	0,80	75,8	+ 6	
5	26					10 milg. intra-vein. 13 h. 25
	27	65,9	0,75	83,8	+ 18	
	28	65,7	0,74	84,2	+ 19	
	29	65,3	0,77	86,5	+ 23	
	30	64,7	0,76	88,4	+ 25	
	31	64,4	0,76	82,4	+ 17	
	1 nov.	64,9	0,80	86,1	+ 22	
	2					
	3	65	0,75	84,7	+ 20	
	4	64,9	0,78	82,1	+ 17	
	5	65	0,74	82,2	+ 16	
	6	65,11	0,75	81	+ 15	
	7	64,7	0,77	74,9	+ 6	
	8	65	0,77	76,6	+ 8	

Les auteurs notèrent aussi des réactions subjectives du sujet normal. Elles sont identiques à celles des sujets myxœdémateux sur lesquels ils expérimentent en même temps et sont par ordre de fréquence :

Maux de tête ;

Douleurs des muscles et des os ;

Anorexie ;

Nausées ;

les premiers symptômes apparaissant environ 12 heures après l'administration, augmentant du 3^e au 8^e jour pour disparaître progressivement.

Au sujet de l'expérience ci-dessus les auteurs font remarquer que, du fait de la perte en poids, le calcul du métabolisme exprimé en pourcentage s'élève proportionnellement plus que celui des calories calculées par heure.

Il résulte également de cette expérience que, dès le lendemain de l'injection intraveineuse de thyroxine, la quantité de chaleur s'élève nettement au-dessus de son niveau primitif et qu'à la fin du 1^{er} jour l'élévation du métabolisme atteint la moitié de l'élévation totale qui ne sera atteinte que dans quelques jours.

L'élévation du M. B. a été dans ce cas de moins 9 à plus 6 c'est-à-dire de 15 % pour une injection de 8 mgr. de thyroxine. Les chiffres donnés par Plummer et Boothby, sont de 28 %, mais pour un myxœdémateux. Après la 2^e injection, le M. B. atteint son maximum le 4^e jour, se maintient en plateau pendant quelques jours, puis redescend graduellement, bien qu'à la fin de l'expérience il soit encore à 15 % au-dessus de son niveau primitif.

On n'a pas beaucoup de données sur l'action de la thyroxine sur le pouls et la T. A. chez l'homme normal. Les résultats de ces observations sont souvent contradictoires. Cependant Holboll de Copenhague a expérimenté sur 25 sujets et donne les résultats suivants :

10/25 font de l'hyperthyroïdisme dans le traitement pour adiposité ;

25/25 : augmentation du pouls ;

10/25 : T. A. abaissée et augmentation des réactions sédimentaires ;

4/25 : décroissance de l'hémoglobine.

De ces expériences on peut tirer les conclusions suivantes :

L'action de la thyroxine se manifeste sur le métabolisme général d'un organisme et particulièrement sur les échanges respiratoires ;

Le pouls est également influencé : le nombre des pulsations s'élève.

Les modifications de la tension artérielle sont inconstantes. En général elle est abaissée.

Mode d'action de la Thyroxine.

Des expériences nombreuses ont été faites pour connaître exactement le mode d'action de la thyroxine. Jusqu'à présent on doit s'en tenir à des hypothèses, mais cependant il nous semble intéressant d'en dire quelques mots.

En ce qui concerne la notion du véhicule qui transporte la thyroxine dans l'organisme, les résultats sont unanimes : la thyroxine quitte la glande en combinaison avec la molécule des protéines du sérum. Les expériences de Zawadowski et de ses collaborateurs prouvent que la thyroxine n'est transportée ni par les globules ni par la fibrine,

mais que sa présence a été démontrée dans le sérum des animaux auxquels on l'avait administrée. D'autre part les recherches de Bright et Uridil montrent que l'augmentation du M. B. après administration du thyroxine ne peut s'expliquer par activité musculaire, fibrillation musculaire ou augmentation du tonus musculaire.

Cependant on n'a pas encore pu montrer si cette action se produit par l'intermédiaire du sympathique ou du moins si elle a une action directe sur le sympathique. Magnus-Lévy pensait qu'elle agissait directement ou indirectement sur les tissus du corps par les nerfs. Krogh, qui avait expérimenté avec de la glande thyroïde desséchée, trouva qu'elle avait une action moindre sur le M. B. d'une grenouille après que les nerfs des extrémités étaient coupés et elle en conclut que l'augmentation du M. B. est causée par une augmentation du tonus musculaire par irritation du système nerveux autonome, opinion qui est en désaccord avec celle des auteurs cités plus haut.

Pour Abderhalden et Werthelmer, l'action de la thyroxine se produit par le sympathique ; ils ont d'abord administré de l'ergotamine qui inhibe le sympathique, fait baisser la température et le M. B. A ce moment l'administration de thyroxine ramène la température et le M. B. à la normale, mais à partir de ce point, et quelle que soit la dose de thyroxine administrée, le M. B. et la température ne remontent pas au-dessus de la normale. Ils en con-

cluent alors que le sympathique était demeuré sous l'action de l'ergotamine.

Ceci d'ailleurs ne tranche pas la question car il n'est pas prouvé que les phénomènes de sympathicotonie produits par l'absorption de la thyroxine ou des extraits thyroïdiens soient dûs directement à l'action de ces substances. Il est en effet évident que la glande qui agit le plus sûrement sur le sympathique est la capsule surrénale. Cannon et l'Ecole américaine admettent que le système végétatif est seulement sensibilisé par la thyroxine et que l'effet sur le sympathique est dû à la sécrétion surrénalienne. Comme nous le verrons, c'est sur ce principe qu'est basé le test adrénalinique susceptible de révéler l'hyperthyroïdie, le signe de Goetsch. D'autre part Asher et ses élèves ont noté dans certains cas une excitation du pneumogastrique après administration d'extraits thyroïdiens, tout au moins pour de faibles doses.

Nous verrons plus loin dans l'une de nos observations, que l'exophtalmie provoquée chez la malade par le traitement thyroxine-adrénaline rétrocéda lorsqu'on supprima l'adrénaline. Ceci tendrait à prouver que bien des symptômes basedowiens, qui ne sont en somme que des symptômes d'excitation du sympathique, sont dus, ainsi qu'on l'a déjà soutenu, mais sans être parvenu à le prouver, à l'excès de l'adrénaline en circulation dans le sang.

Lusk en 1913 note que l'administration de thyroxine détermine une augmentation de la produc-

tion de chaleur associée à une élimination de glucosides dans l'urine et que, lorsque la glande thyroïde est enlevée, il ne se produit pas d'augmentation de chaleur. Il en conclut que le métabolisme des protéines n'étant pas accru, il ne se produit pas d'augmentation du M. B. par l'action des acides aminés.

Mouzon pense que les propriétés diurétiques de la thyroxine, de même que celles des extraits thyroïdiens, sont dues à une action périphérique : la section de la moelle cervicale n'empêche pas la diurèse (Fujimaki Yonosuke et Hildebrandt). Il ajoute : « les expériences de Haffner sur l'action de la thyroxine dans l'intoxication cyanhydrique rapprochées de celles de Asher avec des extraits thyroïdiens font penser que l'hormone agirait sur la phase anaérobie du métabolisme cellulaire et que l'augmentation de la consommation d'oxygène serait en quelque sorte un phénomène réactionnel secondaire aux modifications intimes que subirait le métabolisme anaérobie ».

Dueul, Sandiford, Sandiford et Boothby font remarquer que malgré l'augmentation temporaire du métabolisme des protéines par l'administration de thyroxine, la présence prolongée de grandes quantités de thyroxine dans l'organisme ne donne pas une augmentation continue du métabolisme des protéines. Les résultats de leurs expériences donnent une place importante à l'effet de la thyroïde sur la consommation d'oxygène et l'élimination de l'azote secondaires à une période d'activité thyroï-

dienne. On a déjà suggéré que la thyroïde agit comme un soufflet sur le feu ; Plummer la compare au cylindre d'un moteur à combustion interne. On peut conclure que la première réaction amenée par un changement de concentration de la thyroxine dans les tissus de l'organisme est associée intimement à une augmentation de la consommation d'oxygène et de l'élimination du CO^2 .

Le problème semble donc se réduire à la question de savoir comment la molécule de thyroxine peut produire une augmentation de la vitesse de consommation d'oxygène et d'élimination de CO^2 . Pour poser ainsi le problème il fallait être sûr que c'était la molécule de thyroxine qui agissait. Lorsqu'on soumet la glande thyroïde à l'hydrolyse acide, plus de la moitié de la glande se dissout dans l'acide ; cependant cette solution ne possède aucune action physiologique.

Veil et Sturm démontrent que les urines ne contiennent pas d'iode après une injection de thyroxine, alors que des recherches de Blum, Grutzner, Oswald Kraye, il résulte qu'une certaine quantité d'iode est éliminée après administration des autres composés iodés de la thyroïde : di-iodothyrosine, iodothyroglobuline. Ces résultats semblent indiquer que ces substances subissent dans l'organisme une hydrolyse semblable à celle que Kendall fit subir aux matériaux desquels il isola la thyroxine. On peut aussi en conclure, dit Kendall, « que l'iode existant dans la glande ne l'est pas tout dans la

même combinaison et par conséquent ne s'y trouve pas tout sous la forme de thyroxine ». Ce fait a été prouvé lorsqu'il fut impossible à Kendall d'isoler la thyroxine de glandes physiologiquement actives.

Avant que la formule de la thyroxine fut connue il était impossible d'affirmer que la molécule de thyroxine était affectée par un processus d'oxydation-réduction et devenait capable à son tour d'influencer la vitesse du processus d'oxydation qui a lieu dans l'organisme,

Le problème le plus significatif est celui des réactions chimiques influencées par la thyroxine. Il se pose de la façon suivante : cette substance peut-elle exister dans une forme susceptible d'être oxydée et réduite, ou ces deux formes sont-elles engagées dans le mécanisme de la réaction qui modifie la vitesse du processus d'oxydation dans les tissus ?

Des expériences faites *in vitro* il semble difficile d'admettre que la thyroxine puisse être facilement oxydée, car elle demeure stable en présence de la lessive de soude concentrée et n'est pas facilement affectée, du moins dans un temps relativement court, par de l'oxygène moléculaire ou de l'eau oxygénée diluée.

D'autre part la thyroxine placée dans solution tampon de phosphate d'une concentration en ion H approximativement semblable à celle du corps humain se décompose facilement, et par la couleur de la

solution il est évident que des changements chimiques, peut-être des oxydations, ont lieu. Pour déterminer quantitativement l'influence des colorants oxydants sur la thyroxine, ce composé fut dissous dans de la lessive de soude diluée et ajouté à une solution tampon de phosphate à Ph égal à 7,4. Il demeura entièrement stable en présence de disulfonate de soude, bleu de méthylène et dibromophénol indolphénol ce qui permet de penser qu'avant que la thyroxine puisse déclancher son action physiologique il faut qu'elle soit modifiée par l'addition d'un groupe, peut être un hydroxyl. C'est aussi ce qui explique que l'action de la thyroxine ne se produise pas immédiatement et que cette action ne commence qu'au bout d'un certain nombre de jours. Il doit se produire, avant que la thyroxine puisse être incorporée au protoplasma, un certain nombre de réactions profondes. La plus grande partie de la thyroxine semble utilisée dans ce processus car, lorsqu'on l'administre à petites doses, la quantité retrouvée dans la bile et dans l'urine est négligeable. *In vivo*, la réponse quantitative de la thyroxine ne dépend pas seulement du régime mais aussi de la présence d'autres composés physiologiquement actifs dans le corps. Abderhalden montre que l'action de la thyroxine est altérée considérablement par la présence de l'ergotamine. Il démontre aussi que le M. B. après administration de thyroxine augmente peu et pendant peu de temps si le régime est composé principalement d'hydrates de carbone. Le

contraire se produit lorsque le régime est composé de protéines.

Quand la thyroïde est complètement atrophiée ou bien chez un animal éthyroïdé le M. B. est à 40 % au-dessous de la normale ; il apparaît donc que la présence de thyroxine dans les cellules actives d'un organisme produit une altération de la vitesse des réactions chimiques et il y a peu de doute que les réactions affectées soient en rapport direct avec la consommation d'O et l'élimination de CO².

Oppenheimer conclut qu'il se produit dans la cellule un déplacement de l'H par la forme leuco des colorants et qu'au cours de ce processus la réaction est accélérée. « C'est le fait, l'explication n'existe pas jusqu'à présent » conclut-il. D'ailleurs on ignore si cette réaction spécifique a lieu dans toutes les cellules ou si elle a lieu dans le foie ou d'autres organes spéciaux.

Kendall offre une autre théorie concernant l'action de la thyroxine. Il pense qu'elle peut ne pas affecter directement le processus d'oxydation, mais seulement agir comme régulateur de la mobilisation des métabolites.

L'oxydation complète des substances dans l'organisme se fait sans l'aide de la thyroxine, mais il se pourrait que cette substance accélère la mobilisation des métabolites et contrôle de cette façon la mobilisation des substances oxydables en augmentant le M. B.

Le Q. R. n'est pas modifié par l'administration de

thyroxine, mais la rapidité d'oxydation des protéines, graisses et hydrates de carbone est accrue ; lorsque la thyroxine a été incorporée dans le protoplasma elle continue à influencer l'intensité des réactions et son action se prolonge bien au delà de celle des agents thérapeutiques connus.

IV. — Analogies et différences entre la thyroxine et les extraits thyroïdiens.

Hunt avait remarqué au cours de ses expériences que la valeur thérapeutique des préparations thyroïdiennes n'était pas constante. Il est d'ailleurs à remarquer que les doses de glande desséchée données dans les observations n'ont pas grande signification. On connaît rarement la teneur en iode des produits dont on se sert ; d'ailleurs même lorsqu'on emploie deux extraits dont la teneur en iode est égale on constate que leur activité physiologique est souvent différente.

On a proposé plusieurs méthodes pour déterminer l'activité thérapeutique des produits thyroïdiens. On a expérimenté sur les têtards qui sont sensibles à des doses infimes de substance thyroïdienne, mais ces têtards sont sensibles à d'autres composés iodés.

L'élimination de l'azote, accrue par la thyroxine, est également influencée par de petites quantités de certains acides aminés.

Trois méthodes peuvent cependant, du point de vue théorique, fournir des renseignements précis

sur l'activité physiologique d'un produit thyroïdien :

Variations du métabolisme basal des hypothyroïdiens ou d'animaux éthyroïdés ;

Croissance des petits animaux ;

Résistance de la souris blanche à l'intoxication par l'acétonitrile.

Il est inutile d'insister sur l'impossibilité pratique de ces méthodes.

A la suite de nombreuses expériences, Arcizewski et ses collaborateurs concluent que la thyroxine est préférable aux extraits thyroïdiens. Ils ont constaté en effet que les extraits d'organes perdent rapidement leur activité : après un an divers extraits, notamment thyroïdiens, ont leurs caractères électro-capillaires totalement changés.

La stabilité de la thyroxine est évidemment un gros argument en sa faveur. Lorsque le clinicien a sous la main un produit stable et chimiquement défini comme la thyroxine, sa tâche est considérablement simplifiée. Mais il faut être certain que la valeur thérapeutique du produit est égale à celle de l'extrait de glande. La relation qualitative et quantitative entre la thyroxine et les extraits desséchés est de la plus haute importance. La thyroxine a été soumise à toutes les épreuves possibles et chaque fois on l'a trouvée qualitativement équivalente à l'extrait. Nous verrons qu'on a réussi également à fixer une relation quantitative entre les deux produits.

Avant l'isolation de la thyroxine et malgré les très beaux travaux de Magnus-Lévy on n'avait pas pu découvrir la relation quantitative entre l'administration de substance thyroïdienne et l'élévation du M. B. puisque le degré d'activité de ces substances était essentiellement variable. Ce fait est étudié dans la chapitre « Variations saisonnières du contenu en iode de la glande thyroïdienne » de la « Thyroxine » de Kendall.

En 1917, Plummer entreprend à ce sujet des recherches qui seront continuées par Boothby et ses associés. Ils firent des expériences sur un grand nombre de sujets myxœdémateux et normaux.

Kendall avait déjà constaté que l'administration de thyroxine n'était pas comme celle d'extrait thyroïdien suivie d'un effet presque immédiat, mais qu'il y avait chez l'individu normal une période latente précédant la période d'action ; plus tard, il fit la même constatation chez un sujet myxœdémateux. Il remarquait qu'une faible élévation du M.B. se produisait après 6 à 8 heures, mais que l'augmentation maxima n'avait lieu que 8 à 10 jours après.

Ces résultats furent confirmés par les expériences de Casteix et Schteingart, expériences que nous relaterons au cours de ce chapitre.

Mouzon dit aussi que tous les tests effectués avec les extraits thyroïdiens, surtout en ce qui concerne la métamorphose des batraciens, ont été exactement reproduits avec la thyroxine synthétique. Fontès

et Max Aron surtout, firent ces expériences sur des larves d'anoures et constatèrent l'équivalence de la thyroxine et des extraits thyroïdiens (C. R. Sté Biol. 1929, p. 679).

Sainton fit des expériences sur le blanchiment des plumes de volailles avec la thyroxine et les extraits thyroïdiens. Il prit deux poules de même taille et de même poids. L'une fut soumise à une injection sous-cutanée quotidienne d'extraits thyroïdiens de 0 gr.20 à 0 g. 40 ; l'autre à 1/4 de millig. de thyroxine synthétique. Le blanchiment et le déplumage se sont produits à la même date, dans les mêmes conditions ; la perte de poids a été la même, si bien qu'il était impossible de les distinguer l'une de l'autre sans index.

Cette expérience et d'autres pratiquées sur des tortues et sur des têtards par Abderhalden, Rosser et Hartmann, et Haffner ont amené Sainton aux conclusions suivantes : « Ces expériences montrent que l'hyperthyroxinisme amène les mêmes troubles que l'hyperthyroïdisation : même modification des phanères, même accélération de la croissance ».

Il conclut aussi : « De ces observations, il résulte qu'au point de vue expérimental l'action de la thyroxine est analogue à celles des extraits thyroïdiens ».

Les expériences de Casteix et Schteingart, dont nous avons parlé plus haut, furent conduites de la façon suivante. Après avoir déterminé le métabolisme basal ils administrèrent de la thyroxine à la dose de 1 à 2 mill. à 10 sujets ; à 10 autres ils admi-

nistrèrent de l'extrait thyroïdien et constatèrent que : chez les 10 sujets traités à la thyroxine le M. B. n'avait pas varié dans les 20 à 40 minutes qui suivirent l'administration ; chez les sujets traités à l'extrait thyroïdien, le M. B. était monté jusqu'à 19 % au-dessus de la normale ou dans certains cas descendu à 13 % au-dessous. Nos expériences personnelles nous ont permis de faire les mêmes constatations.

Cette différence d'action doit être attribuée à l'albumine des extraits qui réagit sur le système nerveux végétatif.

Holboll de Copenhague montre sur des sujets myxœdémateux que l'action éloignée de la thyroxine administrée par la bouche est identique à celle des extraits thyroïdiens. (Hospitaltidende 11 oct. 1918).

Murray Lyon, et F. A. Redhead se sont attachés à démontrer l'équivalence thérapeutique de la thyroxine synthétique et des extraits thyroïdiens. Ils ont recueilli et publié les observations suivantes :

OBSERVATION I

(Empruntée à Murray Lyon et Redhead).

Mme A. S..., 61 ans, ménagère.

Myxœdème reconnu depuis 1921 mais existant probablement antérieurement. Admise à l'hôpital en octobre 1922, offrant le tableau typique de cette affection. Le sujet s'améliore pendant un certain temps avec traitement à la thy-

roïde, puis administration d'extrait rétropituitaire qui n'empêche pas une rechute. Médication thyroïdienne interrompue après sa sortie de l'hôpital en janvier 1923.

Deux ans plus tard, le 31 janvier 1925, elle revient à l'hôpital se plaignant de malaise. Elle y entre le 7 février et y demeure jusqu'au 23 mars. Le M. B. a été mesuré plusieurs fois afin d'avoir un résultat constant et 4 doses de thyroxine synthétique préparée d'après des bases erronnées lui ont été données. Pas de changement du M. B. La patiente ne s'était pas soignée en dehors de l'hôpital.

A sa troisième admission à l'hôpital (24 nov. 1926) elle présente encore les signes classiques de son affection : mentalement déficiente, obèse, facies typique, peau dure et sèche. Le M. B. était le même à peu près qu'à sa première admission.

Le 27 novembre 1926, 5 mgr. de thyroxine synthétique dissous dans une goutte de Na OH puis mélangés à 1 cmc. 1/2 d'eau distillée lui furent administrés en injection intraveineuse. Le jour suivant la malade se plaint de migraine et de palpitations. Le 29 novembre, 2 jours après la première injection, le M. B. s'était élevé de — 32 à — 17 %. Le 30, la malade remarque elle-même son amélioration. Elle est plus lucide et plus gaie, ses enflures ont diminué et les rides sous ses yeux et le dos des mains sont très perceptibles.

Deux doses lui furent encore administrées, 4 et 5 mgr. le 29 novembre et le 2 décembre qui font monter le M. B. à — 6 % le 4 décembre. Pendant cette période le pouls et la température se relèvent. Une quatrième dose donnée le 6 décembre semble avoir eu peu d'effet puisque M. B., pouls et température descendirent. Le 18 décembre, la malade était

retournée à son état primitif avec un M. B. de — 34 %. La peau était redevenue dure et sèche et l'état mental plus obscur.

Le parallélisme étroit du M. B., du pouls et de la température est très apparent sur le graphique.

CAS N° I.

DATE	M. B.	Q. R.	Pouls	Temp.	Poids	P. A. Systoi- que	P. A. Diasto- lique	REMARQUES
27-10-22	— 15	—	64	97,0	158	—	—	Prenant Extrait thyr.
1-11-22	— 23	—	72	97,0	162	112	80	E. Rétropituitaire de 9-
18-12-22	— 14	—	70	97,2	155	160	90	12-22 à 4-1-23
3- 1-23	— 40	—	73	97,2	151	—	—	
11- 2-25	— 31	0,78	51	97,4	166	154	90	
23- 2-25	— 37	0,92	58	97,6	165	—	—	
24- 2-25	— 36	0,80	57	97,4	165	—	—	
8- 3-25	— 28	0,78	60	98,0	167	—	—	Ancienne prép. synth.
14- 3-25	— 30	0,71	67	98,2	167	—	—	intrav. les 5-10-17-19
21- 3-25	— 32	0,73	60	97,2	167	158	100	mars.
23- 3-25	— 30	0,75	60	97,0	167	158	80	
27-11-26	— 32	0,80	54	97,0	151	128	60	
29-11-26	— 17	0,78	66	98,0	149	110	76	5 mmg. Thyr. synth.
1-12-26	— 21	0,89	72	97,6	148	134	76	4 » »
2-12-26								5 » »
4-12-26	— 6	0,71	73	98,0	147	136	78	
6-12-26								5 » »
10-12-26	— 13	0,68	86	97,6	143	130	80	
18-12-26	— 34	0,78	87	97,0	141	138	80	

OBSERVATION II

(Empruntée à Murray Lyon et Redhead).

Mme M. M..., 35 ans. Ménagère.

En bonne santé jusqu'en 1916, quand elle s'aperçoit que l'effort mental et physique lui est pénible. Le diagnostic de myxœdème est fait en 1920 et pendant l'année qui suit elle

prend des tablettes d'extrait thyroïdien à intervalles réguliers.

En janvier 1926 elle est admise à l'hôpital à Edinburg à cause de son manque d'énergie et de l'enflure considérable qu'elle présente. Elle offre le portrait clinique achevé du myxœdème avancé avec un M. B. de -46% . Elle demeure à l'hôpital du 5 janvier au 29 mars pendant qu'on expérimente le dosage d'extrait thyroïdien.

Douze grains par jour étaient une trop forte dose. Son M. B. monte à $+25\%$. Finalement elle sort de l'hôpital à 6 grains par jour et un M. B. de $+4\%$.

La malade, se sentant bien, interrompt le traitement en juin et doit rentrer à l'hôpital le 24 novembre 1926. Le M. B. était de nouveau -45% et la malade présente de nouveau tous les signes de myxœdème. Cependant la peau, quoique sèche, était moins épaisse et avait une apparence cireuse et translucide. Trois intraveineuses de thyroxine synthétique (5 mgr. 4 mgr. et 5 mgr. sont faites les 27 et 29 novembre et 2 décembre. Celles-ci produisent une augmentation rapide du M. B. à $+3\%$, la température et le pouls s'élevant simultanément.

Le poids diminue en même temps que l'élévation du M. B. et avec une grande perte de liquide, car une diurèse considérable suivit les deux premières injections de thyroxine. Chaque injection fut aussi la cause de diarrhée.

La malade s'améliora remarquablement pendant un certain temps, mais lorsque le traitement fut interrompu, elle redescendit graduellement à son état primitif.

Cependant pour cette malade l'amélioration fut plus grande et d'une durée plus longue que pour le cas 1.

CAS N° II.

DATE	M. B.	Q. R.	Pouls	Temp.	Poids	P. A. Systoli- que	P. A. Diasto- lique	REMARQUES
12- 1-26	— 46	0,65	54	97,2	150	110	62	E. T. 3 grains p. d.
13- 1-26								6 » »
16- 1-26								9 » »
19- 1-26	— 10	0,83	100	98,2	138	118	78	12 » »
24- 1-26								
26- 1-26	+ 21	0,70	99	98,2	131	120	86	Thyr. arrêt.
29- 1-26								
30- 1-26	+ 4	0,86	103	97,6	130	122	90	A du rhume
2- 2-26	+ 8	0,72	102	98,0	109	—	—	Thyroïde 9 grains p. d
3- 2-26								
8- 2-26	+ 11	0,77	96	97,4	116	124	76	
15- 2-26	+ 25	0,64	112	97,6	112	120	90	Thyr. arrêt.
16- 2-26								
23- 2-26	+ 4	0,69	80	98,2	112	96	58	»
1- 3-26	+ 7	0,71	70	97,4	112	118	70	»
8- 3-26	— 10	0,75	68	97,2	114	112	76	»
9- 3-26								» 3 grains p. d.
14- 3-26								» 6 » »
15- 3-26	— 13	0,74	72	98,0	115	108	78	» » » »
22- 3-26	+ 4	0,75	92	97,4	116	114	78	» » » »
29- 3-26	+ 15	0,74	90	97,4	116	120	76	» » » »
27-11-26	— 45	0,89	70	96,4	144	104	62	» » » »
29-11-26	— 17	0,71	74	97,2	131	110	60	T. S. 5 mmg.
1-12-26	— 15	0,71	88	97,6	139	122	84	» 4 »
2-12-26								» 5 »
4-12-26	+ 3	0,66	80	97,8	133	118	70	
10-12-26	— 3	0,66	80	97,6	133	122	72	
16-12-26	— 22	0,68	64	96,8	130	102	54	

Au point de vue quantitatif les premières expériences ont été faites par Plummer dans le but de trouver la relation entre la thyroxine et les extraits thyroïdiens. Après avoir traité un grand nombre de sujets il a pu déterminer que 0 gr. 065 d'extrait ou 0 gr. 13 de thyroïde desséchée, produisaient une

réaction équivalente à 0 gr. 0016 de thyroxine par voie buccale.

Sainton et Vêran ont trouvé que 1 mgr. de thyroxine donne environ le même résultat que 0 gr. 20 d'extrait thyroïdien. Ce chiffre correspond à celui que donnent Grawitz et Duberstein. D'autre part Boothby donne 0 gr. 40 d'extrait thyroïdien comme équivalent à 1 mgr. de thyroxine. Pour (communication orale) Tiffeneau il faut 0 gr. 43 d'extrait thyroïdien. On voit que ces résultats sont extrêmement éloignés les uns des autres. Cela tient sans doute à ce que l'activité physiologique des glandes est aussi variable que leur contenu en iode.

V. — Action sur l'homme hypothyroïdien.

IMPORTANCE DE L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME BASAL

Nous commencerons ce chapitre en rappelant ce que Castaigne écrivait en 1920 : « Si nous nous plaçons dans la pratique journalière nous avons à poser à chaque instant la question suivante : « Voici un malade chez lequel nous voudrions connaître la valeur de la sécrétion thyroïdienne, ou surrénale ou ovarienne, etc... ; sans doute a-t-on pu patiemment édifier une série de petits signes cliniques, qui nous permettent d'arriver dans un bon nombre de cas, à soupçonner que telle ou telle fonction est exagérée ou déficiente, mais nous ne possédons vraiment aucune réaction biologique précise nous permettant d'évaluer la valeur de telle ou telle fonction. Nous sommes évidemment beaucoup mieux pourvus pour apprécier l'intensité d'une infection ou la valeur des réactions de défense vis-à-vis d'une infection, que pour mesurer, fût-ce approximativement, la valeur d'une sécrétion endocrine chez nos divers malades ».

Si les réactions biologiques, que souhaitait Castaigne, n'existent pas en ce qui concerne le diagnostic des affections thyroïdiennes, il est une épreuve qui s'est largement généralisée au cours de ces dernières années et qui a pris une très grande place dans ce domaine. Nous voulons dire la recherche du métabolisme basal. Nous verrons que son utilité est grande, non seulement dans le diagnostic, mais aussi dans l'indication et la surveillance du traitement.

La thèse remarquable du Dr Henri Janet et les travaux de Nobécourt et Janet ont fait connaître en France l'importance de cette pratique en endocrinologie et plus spécialement en pathologie thyroïdienne. Avant de commencer l'étude des réactions du métabolisme basal dans l'hypothyroïdie nous voulons insister sur un fait qui a un grand intérêt dans l'interprétation des résultats : La plupart des causes d'erreurs font augmenter le chiffre du M. B. Par conséquent on peut dire que le chiffre donné par la mesure est un *maximum* et que le taux réel du M. B. est sans doute inférieur à ce chiffre. Dans les cas qui vont nous occuper ceci a une grosse importance et il ne fait aucun doute que la connaissance du métabolisme basal dans l'insuffisance thyroïdienne donne une précision plus grande que dans l'hyperthyroïdisme, où nombre de facteurs peuvent modifier le résultat de l'épreuve.

Le métabolisme basal dans l'hypothyroïdisme.

La glande thyroïde semble diriger tous les phénomènes de la nutrition. Ses altérations retentissent sur les métabolismes de l'azote, des hydrates de carbone, des graisses, de l'eau et des sels minéraux. La diminution des échanges fondamentaux est un des phénomènes essentiels de l'insuffisance thyroïdienne : la preuve la plus certaine en est la diminution de la consommation d'oxygène, après thyroïdectomie, et, à l'opposé, l'exagération de ces échanges, après l'administration d'extrait thyroïdien (Hildebrandt). Magnus-Lévy a, le premier en 1895, montré que les échanges respiratoires étaient augmentés dans l'hyperthyroïdie et diminués dans l'hypothyroïdie.

Ces phénomènes se manifestent d'ailleurs grossièrement par l'amaigrissement que l'on constate chez les hyperthyroïdiens ou chez les individus soumis à la thérapeutique thyroïdienne ou thyroxinienne. La mesure de l'intensité des échanges respiratoires chez les mêmes individus est une épreuve beaucoup plus précise. Chez l'hypothyroïdien cette intensité est souvent très inférieure à la normale et la métabolisme basal est le test le plus précis que nous possédions pour apprécier la diminution des échanges.

Les expériences effectuées sur les animaux, ainsi que les données de la clinique le prouvent. Elles

sont nombreuses et toutes concluantes : chez l'animal éthyroïdé le métabolisme basal est toujours abaissé (Achard et Binet, Labbé et Stévenin, Gley en France). Au contraire il augmente si l'animal subit un traitement thyroïdien.

Labbé et Stévenin ont vu que le lapin éthyroïdé présentait en même temps un abaissement du M. B. et une augmentation du poids. Alors que le lapin témoin consomme 1,28 litre d'oxygène par kilo-heure et rejette 0,684 litre de CO^2 , le lapin opéré absorbe 0,887 litre d'oxygène et élimine 0,560 litre de CO^2 .

Ayant fait absorber de la thyroïde à l'animal, ils ont constaté que le taux de l'oxygène remontait à ce qu'il était chez le témoin, soit 1,283 litre.

En clinique les résultats sont tout aussi constants. Le métabolisme basal est abaissé dans toutes les formes d'hypothyroïdisme. Ce fait signalé par Magnus-Lévy a été confirmé par tous les auteurs qui ont depuis étudié cette question.

Les insuffisances légères donnent en général un abaissement de — 10 à — 20 % ; les insuffisances moyennes de — 20 à — 30 % ; les grandes insuffisances de — 30 à — 50 %.

Ces derniers chiffres correspondent à ce qu'on trouve chez les *myxœdémateux* congénitaux ou acquis qui sont des hypothyroïdiens types. On ne trouve pas d'ailleurs un parallélisme constant entre les manifestations cliniques et le taux du métabolisme.

Dans le *goître simple*, colloïde d'après Plummer,

le M. B. est normal ou même *abaissé* de 6 à 18 %. Plummer explique cela par le fait que la glande ne donne pas à l'organisme une quantité suffisante de thyroxine. Mais là où le métabolisme basal présente tout son intérêt — ce qui se conçoit aisément — c'est dans les formes frustes de l'insuffisance thyroïdienne. Ces formes, difficiles à déceler d'après les seules données de la clinique et surtout d'après les « petits signes » de l'hypothyroïdisme : signe du sourcil, cyanose des extrémités, troubles du système pileux, etc..., sont aujourd'hui de plus en plus facilement diagnostiquables grâce à la recherche du M. B.

Elles sont de plus extrêmement nombreuses et le traitement thyroïdien ou thyroxinien étant dans presque tous ces cas d'une efficacité réelle, l'importance de les reconnaître est grande.

En dehors de l'hypothyroïdie avérée, il existe une série d'affections dans lesquelles l'insuffisance thyroïdienne a été incriminée :

Ce sont :

1^o **l'obésité**. Ici la mesure du métabolisme basal est d'un précieux secours pour différencier entre elles les différentes variétés d'obésité.

Pour Bouchard l'obésité était due à un ralentissement de la nutrition. Actuellement on envisage deux sortes d'obésité. La première est due à une atteinte endocrinienne, l'autre à une suralimentation chez des sujets qui digèrent bien et font d'abondantes réserves de graisses. Dans la première catégorie l'obésité est bien due à un ralentissement de la

nutrition, d'origine endocrinienne. Le M. B. y est diminué par insuffisance thyroïdienne, ou par insuffisance thyro-testiculaire, thyro-hypophysaire, thyro-ovarienne. Il semble que dans tous les cas il y ait atteinte thyroïdienne puisque dans tous ces cas le traitement thyroïdien se montre actif.

Dans une deuxième catégorie d'obésité, le M. B. est normal ou même augmenté. Le traitement thyroïdien est souvent ici très mal supporté, et le sujet présente assez rapidement des palpitations, de l'angoisse, des malaises.

2° Le rhumatisme chronique thyroïdien. On admet aujourd'hui que cette affection dépend, comme les autres rhumatismes endocriniens, d'un déséquilibre endocrino-végétatif. Encore nommée ostéoarthropathie dystrophique, ou arthrose, elle a été récemment l'objet de nombreux et intéressants travaux. Dans cette maladie l'os est atteint d'emblée, avec épaissement des extrémités articulaires, parfois même production d'ostéophytes. L'atteinte synoviale est rare, et si la déformation est souvent considérable il s'agit non pas d'une infiltration péri-articulaire mais bien d'une déformation osseuse qu'on peut vérifier à la radiographie. Ces arthroses sont douloureuses, pouvant rendre les mouvements extrêmement pénibles.

Des manifestations de cet ordre ne peuvent nous étonner de la part d'une glande comme la thyroïde, bien que nous sachions qu'elle est moins souvent

en cause que l'ovaire) puisque nous avons étudié plus haut l'influence de la thyroxine sur la calcification et le développement du squelette des jeunes animaux. Evidemment le problème est moins simple qu'il ne paraît et le système végétatif est intéressé également dans ces manifestations articulaires, comme le prouvent la symétrie fréquente des lésions, la coïncidence des amyotrophies et la sensibilité du système végétatif que l'on note souvent dans ces cas. Il ne faut d'ailleurs pas oublier que l'équilibre du système vago-sympathique est en grande partie commandé par l'équilibre endocrinien.

Dans le rhumatisme chronique thyroïdien, le métabolisme basal est abaissé. Dans l'une de nos observations, que nous rapportons plus loin, il était de 27% au-dessous de la normale. Il est inutile d'insister sur l'importance qu'il y a à connaître sa valeur puisque les arthroses d'origine endocrinienne présentent souvent le même tableau clinique. Dans le cas dont nous parlons il n'existait pas de petits signes d'hypothyroïdisme, mais le métabolisme étant abaissé de 27 % nous avons institué un traitement thyroxinien qui a donné d'excellents résultats.

3° La néphrose lipoïdique. — L'étude de cette maladie est à l'ordre du jour, et aux travaux d'Epstein et de Munk ont fait suite, depuis 1926, de nombreuses études en France et à l'étranger. Elle a ramené au premier plan les relations existant entre l'insuffisance thyroïdienne, les œdèmes et la diurèse.

La néphrose lipoïdique d'Epstein, ou néphrite tubulaire est « caractérisée par une forte albuminurie, une tendance prononcée aux œdèmes généralement volumineux, une hypercholestérimémie très notable, l'abaissement de la teneur en albumine du plasma avec inversion du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$, l'absence ou la grande rareté d'hématuries microscopiques, l'absence de rétention urique et d'hypertension, une évolution chronique, un pronostic assez favorable et la curabilité par le régime hyperazoté, auquel, pour Epstein, doit s'ajouter l'opothérapie thyroïdienne intensive » (Ch. Mattei).

Eppinger avait déjà montré que chez l'animal éthyroïdé il y a augmentation du phosphore, diminution du calcium dans les fèces et les urines ; en même temps le taux des chlorures et de l'urée diminue d'une façon notable dans les urines

On sait également que l'hyperthyroïdie ou l'absorption de thyroxine provoquent la diurèse et que dans ces cas les urines sont plus riches en acide urique, en urée et en chlorures. Ces faits — ainsi que d'autres relevés dans certains cas d'œdèmes cardiaques, — s'ils ne sont pas encore élucidés font entrevoir néanmoins le rôle de la sécrétion thyroïdienne dans la pathogénie des œdèmes. On connaît d'ailleurs des cas de néphrose lipoïdique transformés en myxoedème complet. D'autre part le M. B. est diminué dans un grand nombre de cas d'œdèmes d'origine rénale (1).

1. Voir *Archives of internat. med.*, 1917, p. 468 et p. 20.

Une observation, publiée par Sainton et Doumer (de Lille), et que nous rapportons plus loin, montre l'heureux effet de la médication thyroïdienne dans un cas de néphrite hydropigène.

4° Certaines affections cardiaques. — Le rôle de la thyroïde dans certaines atteintes cardiaques a été signalé à plusieurs reprises. Eppinger (1917), Tilgren, de Christiania (1923) ont publié des cas d'œdèmes cardiaques volumineux dans lesquels les diurétiques habituels étaient inactifs et qui ont été jugulés par le traitement thyroïdien. Mais ici encore le traitement agit surtout sur les œdèmes et il faut noter que dans ces affections le M. B. est le plus souvent normal.

Ch. Laubry, Mussio-Fournier et Walser ont rapporté un cas d'angine de poitrine guéri par la médication thyroïdienne.

5° Affections cutanées. — L'insuffisance thyroïdienne entre en jeu dans un grand nombre de maladies de la peau. Ces mêmes affections se rencontrent d'ailleurs fréquemment dans les états myxœdémateux ; elles peuvent être aussi des manifestations isolées de l'hypothyroïdisme. Les principales sont des manifestations parakératosiques ; la sclérodermie est fréquente, de même de l'ichtyose. Certains psoriasis et certaines pelades, de même que les précédentes, coexistent avec un abaissement du métabolisme basal. Dans ces cas, le traitement thy-

roïdien ou thyroxinien est particulièrement actif, et une malade de Sainton présentant une sclérodermie étendue, après avoir été soumise à de nombreux traitements restés inactifs a été guérie par la thyroxine.

VI. — Observations

Nous avons réuni un certain nombre d'observations d'insuffisance thyroïdienne montrant les résultats que l'on peut attendre du traitement par la thyroxine synthétique.

A. Insuffisance thyroïdienne.

OBSERVATION III

(Zondek et Köehler)

Une femme de 44 ans présente, depuis 20 ans, des signes d'insuffisance thyroïdienne, qui ont abouti au myxœdème complet typique entre 30 et 35 ans. La photographie publiée témoigne de l'évidence du diagnostic. Mais la malade se plaint surtout de névralgies intenses dans les lombes et dans les hanches. La ménopause est installée depuis l'âge de 35 ans. Le pouls est à 60 ; il y a une légère dilatation cardiaque ; la consommation d'oxygène est de 1 cme. par kilogramme, avec un quotient respiratoire de 0,8. Le poids est de 89 kgr. 45.

Le 14 juin 1927, on commence le traitement de thyroxine : 0 mgr. 5 par jour en injections intraveineuses. Les injec-

tions sont facilement supportées. Au bout de 12 jours (6 mgr. de thyroxine) les douleurs ont disparu, l'infiltration myxœdémateuse rétrocede ; la malade s'intéresse davantage à son entourage ; le métabolisme basal s'est relevé de 13,1 %. La transformation du facies est évidente sur la photographie publiée par les auteurs. Après 6 autres injections intraveineuses (3 mgr.), la malade quitte l'hôpital, se sentant complètement guérie, après une dose totale de 9 mgr. de thyroxine intraveineuse. Pendant 25 jours elle prend 1 mgr. de thyroxine *pro die* par la bouche. Au bout de ce temps, elle a maigri de 7 kgr. 5. Par la suite, on tenta à diverses reprises d'abaisser la dose quotidienne au-dessous de 1 mgr., mais chaque essai est aussitôt suivi d'une reprise du poids et de la réapparition des douleurs.

Pendant 18 jours les auteurs employèrent la voie intraveineuse en injectant de faibles doses. C'est le seul cas publié, à notre connaissance, où cette voie d'absorption n'ait pas causé d'incidents.

Il est à remarquer également que 1/2 mgr. de thyroxine avait une action énergique par cette voie, alors qu'il fallait *au moins* 1 mgr. *per os* pour *entretenir* la malade en bon état.

Rappelons brièvement l'observation publiée par Sainton et Vêran, qui a trait à un myxœdème infantile considérablement amélioré par la thyroxine synthétique en ingestion.

OBSERVATION IV

La malade, traitée par la thyroxine, est une myxoédémateuse âgée de 15 ans, et soumise à l'extrait thyroïdien depuis 1924, avec un résultat notable mais incomplet. Elle est naine (taille : 1 m. 36), obèse et présente un facies lunaire, une peau sèche, de l'érythrocyanose des extrémités. Le corps thyroïde est à peine perceptible. Il n'y a pas de poils aux aisselles ni au pubis. On note l'absence des caractères sexuels secondaires.

La malade, qui recevait une dose d'entretien hebdomadaire de 0 gr. 10, d'extrait thyroïdien, est traitée par la thyroxine synthétique en ingestion, à raison d'un demi-milligramme tous les deux jours, soit 1 mgr. 5 par semaine. Après un mois de ce traitement, l'enfant a grandi de 1 centimètre. La constipation, la frilosité, l'érythrocyanose ont disparu. L'enfant est devenue plus vive, un peu nerveuse, mais ne présente aucun signe d'intolérance, aucune tachycardie.

D'après les auteurs la thyroxine s'est montrée, semble-t-il, plus active que l'extrait thyroïdien.

De nombreux cas analogues ont été publiés dans les hypothyroïdies confirmées et nous n'y insistons pas. Le traitement thyroxinien donne les mêmes résultats que le traitement thyroïdien.

B. *Obésité.*

Nous rapportons ici deux cas d'obésité qui paraissent être tous les deux d'origine thyroïdienne ; l'un, où le métabolisme basal était au-dessus de la normale, a bénéficié du traitement thyroxinien ; le second que nous ne citons que pour mémoire montre quel intérêt présente le métabolisme basal pour guider dans l'institution d'un traitement, chez une malade ayant une obésité de luxe, prise pour une obésité endocrinienne.

OBSERVATION V (personnelle)

Mme C..., 34 ans, ouvreuse de cinéma, née à Dieppe.

Le 5 février 1931, vient à la consultation pour son embonpoint qui a débuté il y a deux ans et qu'elle trouve de plus en plus gênant. Pesant 63 kgr. à cette époque, elle atteint maintenant 69 kgr. 500 pour une taille de 1 m. 59.

Neuvième enfant d'une famille de dix elle n'a pas d'antécédents héréditaires ni collatéraux.

Réglée à 14 ans, normalement jusqu'au début de 1929.

A ce moment, et en même temps que commence son embonpoint, ses règles deviennent douloureuses, peu abondantes et ne durent plus qu'une demi-journée. Néanmoins elles surviennent toujours à intervalles réguliers.

Entre les menstruations, aucun trouble.

Mariée depuis 7 ans, elle n'a jamais pu avoir d'enfants malgré son désir.

A l'examen, on constate une répartition normale de la graisse sur tout le corps.

La face est bouffie. Les cheveux assez clairsemés, secs. Sourcils peu développés. Cils rares.

Pilosité normale aux aisselles et au pubis.

Corps thyroïde petit. Le lobe droit est un peu plus consistant que le gauche.

Glandes mammaires peu développées.

Extrémités froides, érythrocyanose sus-malléolaire, cyanose des mains. Jamais d'engelures.

La vivacité est conservée, mais la malade se plaint d'être frileuse.

T. A. et pouls normaux.

On ne trouve rien aux différents appareils.

Le métabolisme basal est abaissé de -11% .

Il s'agit d'une insuffisance thyro-ovarienne.

On commence le 12 février 1931 une série de 10 injections sous-cutanées de thyroxine, à la dose de 1 mgr. par jour.

Le 25 février 1931 la malade est revue, le M. B. est à $+5\%$.

Le poids a baissé de 2 kgr. à 67 kgr. 500.

Les 10 mgr. de thyroxine ont été très bien supportés.

La malade est perdue de vue à ce moment.

OBSERVATION VI (personnelle).

Mme G..., 40 ans, née à Vithorey, Doubs.

Le 4 janvier 1931, nous est adressée pour obésité à type endocrinien par la consultation de médecine générale.

On note dans les antécédents héréditaires que la mère de la malade était une personne de forte corpulence.

Trois sœurs sont bien portantes et de corpulence normale.

Réglée à 11 ans 1/2, très régulièrement, abondance moyenne.

Pas de règles le mois dernier.

Mariée à 29 ans, elle a eu un enfant qui est mort à 3 semaines.

La patiente est très grosse, pesant 89 kgr. pour une taille de 1 m. 65. Graisse généralement répartie sur tout le corps mais cependant très abondante à l'abdomen.

La peau est blanche, un peu sèche.

Extrémités cyanosées.

Cheveux fins, peu abondants.

Pilosité normale aux aisselles et au pubis.

Les appareils sont normaux. On note cependant quelques râles bronchiques diffus (la malade consultait pour un rhume tenace).

Tension artérielle : 11-6.

P = 80.

MB = + 15 %.

Cette malade, qui souffre fréquemment de vertiges, de malaises, de palpitations aurait certainement vu ces troubles s'accroître si on lui avait fait subir un traitement thyroïdien ou thyroïxinien. Nous ne l'avons pas tenté.

Le traitement ovarien n'a donné aucun résultat.

Malgré ses dires il faut chercher dans une alimentation excessive la raison de son embonpoint.

C. Rhumatisme chronique.

Nous rapportons ici 4 observations de rhumatisme chronique où l'action de la thyroxine se montra différente suivant le sens du métabolisme basal.

OBSERVATION VII (personnelle).

Mme R..., 61 ans, couturière, née à La Haie du Teil (Eure).

Début de la maladie, 1^{er} juin 1930.

Entre le 4 novembre 1930, parce qu'elle souffre des reins et du genou droit.

Antécédents. — Père mort accidentellement.

Mère morte à 65 ans, cause inconnue.

Pas d'antécédents collatéraux.

Pas d'affections endocriniennes connues dans la famille.

A. P. — Ses antécédents personnels n'offrent rien de remarquable. Après les maladies courantes de l'enfance, elle a eu à 40 ans une bronchite qui a duré 3 mois et se reproduit tous les ans à la même époque.

Sujette à de violents maux de tête.

Ses règles apparues à 17 ans ont toujours été anormales, tantôt en avance, tantôt en retard, peu abondantes. Elle n'a jamais eu d'enfant.

A 30 ans, hystérectomie pour salpingite.

Histoire de la maladie. — Depuis 7 ou 8 ans elle ressent des craquements dans les genoux lorsqu'elle marche, mais sans douleurs jusqu'en juin 1930.

A cette époque elle commence à souffrir des deux membres inférieurs avec œdème des malléoles et des jambes apparaissant le soir et disparaissant au repos. Peu à peu l'acuité des douleurs augmente ainsi que leur continuité : surtout vives dans la station debout avec maximum dans la jambe droite et remontant dans la région sacrée, elles ont pris le caractère d'élancements.

Dans le genou droit, sensation de désossement, avec irradiation dans le mollet et la tibio-tarsienne. Depuis une dizaine de jours des douleurs sont apparues également dans le bras droit et en particulier dans l'épaule, le coude avec irradiations dans les doigts. Quelques fourmillements dans tout le membre lorsqu'il est étendu.

Examen (6 février 1931).

Poids : 67 kgr. ; taille : 1 m. 59. La malade est grasse.

Pouls : 80.

T. A. = 14-9 (Vaquez).

Le corps thyroïde est normal.

Système pileux et cutané normal.

Lorsqu'on mobilise les membres inférieurs on note de la raideur avec douleur au genou droit et aux deux coxo-fémorales. La pression n'est pas douloureuse. Légère limitation des mouvements d'abduction de la cuisse.

Le genou droit est plus volumineux que le gauche. Il est élargi et l'on note un léger œdème sur les méplats.

Pas de choc rotulien. On a une sensation de soudure de l'articulation.

Les autres articles ne présentent rien d'anormal. Tous les appareils sont normaux.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. En

somme rien ne permet de penser chez cette malade à un rhumatisme thyroïdien, pas même le léger embonpoint. Il faut plutôt, vu les antécédents génitaux envisager un rhumatisme ovarien, ou un rhumatisme chronique banal.

Les divers traitements déjà mis en œuvre : injections de colloïdases de soufre, 12 séances de lampe à arc, actuellement boîte chauffante suivie de douche d'air chaud. Atophan, aspirine, sonéryl, n'ont pas amené une grande sédation des douleurs. La marche, seule a été un peu améliorée.

Le 18 février 1931, nous recherchons le M. B. de cette malade. Trois courbes donnent la moyenne de 36.

Le M. B. théorique étant 34, le coefficient de variation est + 5 %.

Néanmoins nous faisons à partir du 19 février une injection quotidienne sous-cutanée de 1/2 mgr. de thyroxine synthétique, puis au bout de quatre jours, rien d'anormal ne s'étant produit, nous injectons chaque jour 1 mgr. Le pouls monte jusqu'à 100.

Après la 12^e injection la malade se plaint de maux de tête, puis les jours suivants, malaises et bourdonnements d'oreilles, nausées, selles diarrhéiques.

Le 17 février on cesse les injections.

Le M. B. est à 41, soit un coefficient de variation élevé à + 21 %. Le pouls est à 90, la T. A. a diminué : 12,5-8.

L'état rhumatismal ne s'est nullement amélioré, ce qui ne nous a pas surpris.

L'observation suivante se calque sur la précédente.

OBSERVATION VIII (personnelle).

Mme C..., 55 ans, lingère, née dans la région d'Auxerre (Yonne).

Entre le 20 mars 1931, avec le diagnostic de rhumatisme endocrinien, envoyée par le Dr D..., qui la traite par les agents physiques depuis 8 jours environ.

Antécédents. — Père mort à 65 ans d'infection urinaire.

Mère morte à 55 ans. Cause inconnue.

Parmi ses 14 frères et sœurs 10 sont morts, l'un à 15 ans, les autres plus âgés, mais la malade en ignore les causes.

A. P. — Régée à 16 ans. Menstruation des plus irrégulières ; parfois en avance de 15 jours, parfois en retard, même de plusieurs mois. Ces règles, non douloureuses, durent en général 8 jours.

Mariée à 37 ans, elle n'a pas eu d'enfant ni de fausse-couche.

Histoire de la maladie. — En 1923, elle commence à souffrir des mains, puis rapidement de toutes les articulations, grosses et petites, qui augmentent de volume.

Trois ans après les douleurs se localisent aux coudes et aux genoux.

On la traite alors à l'iodaseptine, à l'aspirine et aux agents physiques sans aucun résultat.

Examen (22 mars 1931).

Poids : 54 kgr. 500. Taille 1 m. 59.

Pouls : 80.

T. A. = 13-9 (Vaquez).

Facies lunaire avec pommettes couperosées.

Corps thyroïde normal.

Système pileux normal.

Les articulations des doigts, des mains et des poignets sont augmentées de volume, les doigts violacés. Les mouvements de flexion et d'extension de ces articulations sont très limités.

Les coudes, globuleux, surtout le gauche, sont difficilement mobilisables. Le mouvement de flexion s'effectue péniblement mais en totalité. L'extension ne dépasse pas, à gauche 90°, à droite 100° environ.

Les épaules ont un aspect normal mais les mouvements sont légèrement limités. En particulier il est impossible de mettre la main derrière la nuque..

La sterno-claviculaire droite est très augmentée de volume. A gauche, après avoir été aussi volumineuse que l'autre, elle a repris son état normal.

Les genoux sont globuleux, les méplats effacés. Les mouvements de flexion sont très limités.

Les tibio-tarsiennes sont très augmentées de volume.

Les jambes sont cylindriques, l'œdème gardant l'empreinte des doigts. On note des 2 côtés de l'érythrocyanose localisée à la région sous-malléolaire.

Deux orteils en marteau, douloureux.

Les douleurs, notables aux mains, coudes, genoux et pieds, après avoir été aiguës et lancinantes sont maintenant plus sourdes. Il s'agit plutôt d'un engourdissement, surtout marqué pendant le repos. Elles ne sont pas augmentées par les mouvements.

Tous les autres appareils sont normaux.

Urines normales.

M. B. le 23 mars 1931. Appareil de Benedict.

4 courbes : 37-35-34-37.

M. B. moyen trouvé : 36. M. B. théorique : 35.

Pourcentage de variation : + 3 %.

Malgré ce M. B. normal, et bien que nous ayions posé le diagnostic de rhumatisme ovarien, en égard aux troubles menstruels, nous faisons 1/2 milligramme de thyroxine synthétique en injection hypodermique chaque jour. La malade supporte très bien l'injection qui n'est pas douloureuse. Au bout de 4 jours nous faisons 1 mgr. Le 7^e jour, soit après 5 mgr. de thyroxine, la malade se plaint de céphalée, étourdissements puis diarrhée. Le pouls est à 95, la tension artérielle toujours à 13-9. On cesse le traitement au 10^e jour.

Le 3 avril 1931, pourcentage de variation du M. B. : + 20 %.

Il n'y a eu aucune amélioration.

Dans ces deux cas, le métabolisme basal normal les données de la clinique nous avaient fait poser le diagnostic de rhumatisme ovarien. Nous avons commencé un traitement thyroxinien. Nous n'avons pas pu le poursuivre, nos deux patientes ayant présenté rapidement des troubles d'hyperthyroxinisation.

OBSERVATION IX (personnelle).

Mme L..., 39 ans, mécanicienne.

Début de la maladie : 1924.

Entre le 11 juin 1930 parce qu'elle souffre de ses articulations.

Antécédents. — Son père souffrait de rhumatismes.

Pas d'antécédents collatéraux,

Antécédents personnels. — Mariée à 31 ans. Mari bien portant. Un garçon de 6 ans et demi. Pas de fausses couches. Réglée à 17 ans, normalement,

Pas de maladies antérieures.

En janvier 1924, 15 jours après son accouchement, elle éprouve de la difficulté à marcher et souffre des jambes. Cependant cet état s'améliore assez vite jusqu'en janvier 1925.

A ce moment elle éprouve de nouveau de la difficulté à marcher. On la soigne pour rhumatisme articulaire. Par la suite les épaules sont prises puis toutes les autres articulations et cette atteinte persiste jusqu'à ce jour,

Les règles qui étaient restées normales jusqu'en janvier 1929 apparaissent alors toujours en retard, de 15 jours à un mois.

Examen. — Il s'agit d'une personne grasse. Le tissu adipeux est également réparti sur tout le corps. Les articulations, en particulier des doigts, poignets, genoux (gauche surtout), pieds, orteils sont déformées et volumineuses. La plupart des mouvements sont limités et provoquent de la douleur surtout aux mains et aux épaules. Il existe de la douleur à la pression.

Rien aux différents appareils.

On note des taches pigmentaires sur le visage et sur les mains. Les cheveux sont gris, fins, le système pileux est peu développé.

On ne sent pas le corps thyroïde.

Poids : 71 kgr. 400.

Taille : 1 m. 59.

Pouls : 65.

T. A. : 12,5 - 7,5 (Vaquez).

On recherche le M. B. qui est abaissé de 20 %.

Il s'agit, vu les signes cliniques et le taux du M. B., d'un rhumatisme chronique hypothyroïdien.

Nous commençons un traitement par injections de 1/2 milligramme de thyroxine synthétique par jour, puis, au bout de 4 jours, nous portons la dose à 1 mgr. Cette médication est très bien supportée. Après 12 mgr. la douleur provoquée par les mouvements est beaucoup moins intense. La marche s'améliore.

Le pouls est à 80, la tension à 14,8.

A la 20^e injection, toutes les articulations ont diminué de volume ; en particulier les mouvements des doigts deviennent possibles. La malade se sent considérablement améliorée. Le métabolisme est redevenu normal. La malade quitte le service.

OBSERVATION X (personnelle).

M. R. . . , 27 ans. Garçon de cuisine.

Entre le 19 décembre 1930 pour rhumatisme articulaire.

Antécédents. — On note dans ses antécédents collatéraux une sœur morte de péritonite bacillaire.

Antécédents personnels. — Jamais malade jusqu'en décembre 1924.

A cette époque, blennorragie qui dure 3 mois. Il est soigné à Cochin (grands lavages, puis néo-Dmégon).

Histoire de la maladie. — Première poussée de rhumatisme en juin 1925.

Seules les petites articulations des mains et des pieds sont atteintes.

A la Pitié on lui fait des injections de vaccin antigonococcique.

Amélioration après 4 mois environ.

Deuxième poussée en avril 1927.

Cette fois ce sont le poignet gauche et les talons qui sont atteints.

On le traite par différents vaccins antigono.

Guérison après 5 mois.

Troisième poussée en juillet 1929.

Mêmes localisations.

Même traitement.

Amélioration après 4 mois.

On le passe en chirurgie le 4 janvier 1930 pour l'opérer d'exostoses aux deux pieds.

Quatrième poussée le 10 décembre 1930.

Le poignet gauche, les articulations tarsiennes, les orteils sont atteints.

Le 19 décembre 1930 il entre à l'Hôtel-Dieu.

On lui fait 2 injections de gonacrine et on lui donne 3 gr. de salicylate de soude per os chaque jour.

Examen. — Le 20 janvier 1931, il n'y a aucune amélioration.

Aucune adiposité.

Légère scoliose dorsale.

Les différents appareils sont normaux. Cependant on note un assourdissement des bruits du cœur.

Audition diminuée à gauche

Erythrocyanose marquée et refroidissement des extrémités.

Aux membres on remarque encore un affaissement total des voûtes plantaires et la suppression des saillies du calcaneum.

Les grosses articulations sont indemnes, mais les mouvements du poignet gauche, des métacarpo-phalangiennes gauches, des articulations tarsiennes bilatérales sont douloureux.

Le poignet gauche est augmenté de volume. La peau est tendue, brillante et de couleur violacée.

Les articulations des pieds sont également augmentées de volume. La peau n'y est ni luisante ni tendue.

La marche est extrêmement difficile.

Poids : 67 kgr.

Pouls : 62,

T. A. : 14-8.

Le 23 janvier 1931, on mesure le métabolisme basal. Le chiffre trouvé est de 29, soit un pourcentage de variation de — 27 %.

On commence immédiatement un traitement thyroxinien à la dose de 1 mgr. par jour en injection hypodermique.

Il n'y a jamais aucun incident. Le pouls atteint rapidement 80 et s'y maintient. La T. A. reste à son chiffre primitif.

Le 13 février 1931 le malade se trouve amélioré.

Il ne souffre plus des pieds et la marche est beaucoup plus facile. Le poignet gauche est encore douloureux. On a injecté 21 mgr. de thyroxine.

Le 17 février 1931 l'amélioration s'est accentuée.

Les douleurs ont complètement disparu. Le poignet a nettement diminué de volume ; la peau y est redevenue normale. La dépression interstyloïdienne apparaît.

Le 23 février le métabolisme basal s'est élevé à + 11 %.

Le malade, se trouvant en excellent état, demande à quitter l'hôpital.

Ces quatre observations montrent non seulement l'action de la thyroxine dans des rhumatismes chroniques de causes différentes mais elles nous permettent de constater déjà que, lorsque le métabolisme basal est normal ou — *a fortiori* — au-dessus de la normale, le traitement thyroxinien n'est pas indiqué puisqu'il provoque rapidement des troubles d'intoxication thyroxinienne. Au contraire dans les deux dernières observations, qui rapportent des cas de rhumatisme chronique par insuffisance thyroïdienne, avec un métabolisme basal nettement abaissé, le traitement thyroxinien peut être mis en œuvre sans provoquer la moindre intolérance. L'observation X en particulier est extrêmement intéressante, puisque le malade ne présentait pas de signes cliniques d'hypothyroïdie autres que ce rhumatisme rebelle aux médications utilisées, médications qui visaient toutes la gonococcie, début de l'affection. Ce fut le taux très abaissé du métabolisme basal qui nous engagea à combattre l'insuffisance probable de sa thyroïde. Le résultat fut extrêmement rapide et concluant.

D. — *Insuffisance thyroïdienne
à symptomatologie cardiorénale.*

L'observation suivante, que nous citons brièvement, a été publiée par Sainton et Doumer (de Lille). Elle a trait à un syndrome de néphrite chronique et présente de l'intérêt à un moment où l'on étudie le rôle de la sécrétion thyroïdienne dans la pathogénie des œdèmes.

OBSERVATION XI
(Sainton et Doumer).

Une femme de 43 ans présente depuis plusieurs années un syndrome de néphrite chronique hydropigène et azotémique. Malgré divers traitements, son état reste le même et ses œdèmes en particulier persistent.

Sans demander l'avis de son médecin, elle prend en cachette de l'extrait thyroïdien, qui l'améliore d'une façon très sensible. Elle est alors soumise à un traitement systématique. L'effet est tellement surprenant qu'elle continue à absorber pendant cinq ans 0 gr. 40 d'extrait thyroïdien par jour. Au bout de ce temps elle est devenue véritablement thyroïdomane.

On substitue alors à l'extrait de la thyroxine synthétique par voie sous-cutanée à raison de 1 milligramme par jour pendant 10 jours, puis par voie buccale à raison de 2 milligrammes par jour.

La malade manifesta le même bien-être que sous l'influence de l'extrait thyroïdien.

On n'observa aucun phénomène d'intolérance, tout au

plus une légère tachycardie et de rares bouffées de chaleur pendant les premiers jours.

E. — *Affections Cutanées. Sclérodermie.*

Les 2 observations empruntées à Sainton et Mamou montrent l'efficacité de la thyroxine dans le traitement de la sclérodermie.

OBSERVATION XII (Résumé).

Mme D..., malade suivie depuis 10 ans, atteinte de sclérodermie en bandes unilatérales de la cuisse et de la jambe. Traitée par l'extrait thyroïdien à doses progressives de 0 gr. 20 à 0 gr. 60, cette malade, dont l'observation a été citée à diverses reprises, présente du thyroïdisme alimentaire, tachycardie, tremblement, éclat du regard. La malade perdue de vue revient à l'Hôtel-Dieu en 1930, après avoir suivi des traitements très intermittents ; elle revient aggravée.

La plaque sclérodermique s'est étendue, s'est indurée et parcheminée à nouveau. Un traitement par injection de thyroxine à la dose de 1/2 milligramme 5 jours par semaine, avec une interruption de 8 jours par mois a amélioré immédiatement la lésion cutanée ; aucun accident d'hyperthyroïdisme n'a été observé cette fois.

OBSERVATION XIII (Résumé).

(Sainton et Mamou),

Un sujet de 25 ans atteint de sclérodermie, avec insuffisance thyro-testiculaire et cataracte fut soumis au trai-

tement thyroxinien en injections sous-cutanées, tous les 2 jours ; il reçut 6 milligrammes de thyroxine. Le malade présenta des accidents d'hyperthyroïdisme net, tachycardie, tremblement, troubles du caractère ; ceux-ci forcèrent à suspendre le traitement thyroxinien, quoique la lésion sclérodermique fut très notablement améliorée.

Dans ces observations comme dans les épreuves expérimentales on a pu constater que la thyroxine était qualitativement équivalente à l'extrait thyroïdien. Nous l'avons même vu agir là où l'extrait thyroïdien n'avait pas donné de résultats. Son action sur le métabolisme basal, facile à contrôler, a toujours été très nette et très régulière. Mais nous ne trouvons pas le même chiffre que les auteurs américains en ce qui concerne la relation quantitative entre la dose administrée et l'élévation du métabolisme.

Boothby et Plummer concluent de leurs expériences que 1 mgr. de thyroxine intraveineuse fait monter le M. B. de 2,8 %. D'autres expériences faites par Boothby, il résulte que l'augmentation moyenne, portant sur 4 cas suivis pendant des périodes suffisantes n'est que de 2,2 %.

Il est à noter que ces chiffres ont été obtenus par l'administration intraveineuse massive de la thyroxine, suivant la méthode habituelle de ces auteurs. Dans nos expériences personnelles, portant sur des cas suivis d'une façon attentive et pendant des périodes suffisantes, nous trouvons une augmen-

tation moyenne du MB de 1,6 % pour 1 mgr. de thyroxine.

A quoi tient cette différence ?

Toutes nos expérimentations nous ont donné des résultats suffisamment voisins de 1,6 pour que nous puissions considérer ce chiffre comme exact. Cependant le mode d'administration que nous employons diffère de celui des auteurs américains et c'est sans doute là qu'il faut rechercher la cause d'une différence aussi notable. Il est avéré que l'administration par voie digestive donne des résultats moindres que par les autres voies d'absorption (voir obs. III). La preuve en est que pour maintenir un métabolisme basal voisin de la normale chez un myxœdémateux la dose nécessaire per os est d'environ 1,5 mgr. par jour. Par voie intraveineuse il suffit de 0,8 mgr. de thyroxine. D'autre part lors de l'administration de thyroxine per os une partie de cette dernière s'élimine par la bile, les selles et les urines. Il est fort possible que la voie sous-cutanée soit responsable d'une certaine déperdition de la substance. En outre, l'administration par voie intraveineuse détermine des réactions d'ordre sympathique suffisamment violentes et durables pour que le métabolisme basal soit, lui aussi, influencé dans le sens de l'augmentation.

VII. — Accidents et incidents de traitement.

D'après Reid Hunt, l'administration prolongée de thyroxine chez un homme normal produit les symptômes suivants :

- Augmentation du M. B. ;
- Perte de poids ;
- Elévation de température ;
- Tachycardie et palpitations ;
- Maux de tête ;
- Tremblements ;
- Faiblesse ;
- Transpiration excessive ;
- Irritabilité. Instabilité de caractère.

Il faut ajouter souvent une chute de la tension artérielle et des troubles digestifs : diarrhée, vomissements.

Nous avons vu un lapin de bonne taille, résister à une dose de 5 mgr. de thyroxine sous-cutanée et mourir le lendemain dans une crise convulsive 20 minutes après l'injection de 10 mgr. de thyroxine.

Dans la littérature, tous les symptômes d'intoxication thyroïdienne rapportés sont de ceux que

nous citons plus haut. On voit que ce sont tous les symptômes de l'intoxication thyroïdienne. Sont-ils plus fréquents ? Nous ne le pensons pas, tout au moins si l'on prend certaines garanties.

Nous n'avons jamais eu le moindre incident chez les malades dont le métabolisme, mesuré avant le traitement, était inférieur à la normale, alors que, dans le cas contraire, le traitement est souvent mal supporté.

Nous pensons donc que cette mesure est indispensable.

D'autre part, le pouls et la tension artérielle étant, en général, les premiers « réactifs » de l'intoxication thyroïdienne, avec le métabolisme basal, leur surveillance au début du traitement doit permettre d'éviter à coup sûr tout incident, si l'on n'emploie pas les doses massives et la voie intra-veineuse.

VIII. — Posologie.

La posologie varie naturellement suivant le cas à traiter et suivant les voies d'absorption. Il est cependant admis par tous que la dose efficace dans un cas d'insuffisance thyroïdienne moyenne est de 1 mgr. par jour. Comme nous l'avons vu, cette dose fait monter le taux du métabolisme basal d'environ 1,6 lorsqu'elle est absorbée par voie hypodermique.

Pour les uns, et en particulier les auteurs américains, la dose hebdomadaire doit être injectée en une seule fois, et par voie intraveineuse. Certains même injectent par cette même voie, une dose allant jusqu'à 13 mgr., et laissent ensuite le malade reposer 13 jours.

• La voie digestive est, en France, la plus en faveur.

Moins énergique que les autres, mais moins brutale que la précédente, elle permet cependant un *traitement d'entretien* suffisamment actif. C'est, dans ce cas, la méthode de choix. On a pu faire absorber à une myxœdémateuse, per os, jusqu'à 10 mgr. par jour sans incident. Mais dans tous les autres cas, la méthode que nous avons toujours employée, avec des résultats très satisfaisants et sans aucun incident que l'on puisse imputer à cette voie d'absorp-

tion, est l'injection sous-cutanée de 1 mgr. de thyroxine.

Quels sont les avantages et les inconvénients respectifs de ces différentes méthodes ?

D'après les observations que nous avons relevées dans la littérature, la voie intraveineuse provoque *dans presque tous les cas*, des incidents : vertiges, malaises, diarrhée, vomissements et nécessite 3 ou 4 jours de repos. Le seul avantage que nous y trouvions est de ne nécessiter qu'une injection ; il est vrai qu'il s'agit d'injection intraveineuse.

Nous avons dit que la voie digestive était la moins active. D'autre part, elle donne des résultats inconstants. Elle a l'avantage de ne pas donner de réactions violentes et surtout de permettre un traitement ambulatoire plus simple.

La voie hypodermique, avons-nous dit, nous a toujours satisfait. Elle n'a provoqué des incidents, toujours bénins d'ailleurs, que dans les cas où nous avons employé la thyroxine malgré un métabolisme normal ou augmenté. Son action est régulière. Elle n'est pas douloureuse et provoque seulement une sensation de tension de courte durée que certains malades n'accusent même pas.

Le seul inconvénient est d'astreindre à l'injection quotidienne.

Lorsqu'un malade n'a jamais encore été traité à la thyroxine, il est bon de tâter sa susceptibilité individuelle en lui injectant une demi-dose pendant deux ou trois jours.

ASSOCIATION DE LA MÉDICATION THYROXINIQUE A LA MÉDICATION ADRÉNALINIQUE

La dernière observation que nous présentons ici concerne une véritable expérience clinique : nous nous sommes demandés sur les conseils de M. Sainton, si l'adjonction de l'adrénaline ne pourrait point dans certains cas renforcer l'action de la thyroxine, et permettre de faire une médication associée très efficace avec des doses relativement minimes de thyroxine :

Voici d'abord l'observation de cette malade publiée antérieurement par M. Sainton dans les petites cliniques de la *Presse Médicale* :

OBSERVATION XII (personnelle)

Mme D..., 38 ans, cuisinière, entrée le 7 novembre à la salle Sainte-Martine, lit 17.

Antécédents héréditaires. — Mère née à Saint-Maur.

Père né dans l'Yonne, et mort à 38 ans d'urémie. Était atteint de myxoedème.

Mère vivante, 61 ans, bien portante.

Chorée à 14 ans et à 20 ans, après mariage.

Crises nerveuses chez une tante.

Antécédents collatéraux. — Neuf frères et sœurs de 2 lits du père. Deux sont morts, un garçon de méningite à 7 ans et une fille à 9 mois, cause inconnue. Restent 7 sœurs.

Du 1^{er} lit : les 2 morts, une sœur petit goître (?), la malade.

Du 2^e lit : 5 sœurs vivantes : tendance goitreuse (?), dont l'une a présenté des étouffements et dysphagie.

Antécédents personnels. — Née à Paris le 19 juillet 1891.

A marché à 18 mois.

Coqueluche à 3 ans ; à la suite de cette coqueluche elle a une coxalgie double et demeure 18 mois dans un plâtre.

Bonne santé par la suite mais jambes faibles.

Réglée à 15 ans 1/2 ; le plus souvent ses règles sont en avance de huit jours et quelquefois davantage. Parfois douloureuses, durant de huit à quinze jours, très abondantes, même hémorragiques.

Mariée à 21 ans.

Son mari meurt en 1914 d'une pleurésie séro-fibrineuse.

Une fille, qu'elle dit avoir toujours été bien portante meurt subitement en novembre 1930 à l'âge de 16 ans. Mort thymique possible.

A son mariage, 21 ans, elle pèse 60 kgr. (taille 1 m. 60).

Elle commence à prendre du poids pendant sa grossesse, jusqu'à 100 kgr. En outre, à ce moment elle a une poussée de goitre. Deux ans après l'accouchement le goitre disparaît en même temps que le poids baisse. Elle fait alors une crise d'ictère ; elle pèse à ce moment 59 kgr.

Jusqu'en 1920 son poids demeure normal. A cette époque, elle recommence à grossir peu à peu jusqu'en décembre 1927, où elle pèse à nouveau 100 kgs. Elle n'est plus réglée depuis le début de 1917. En outre elle perd ses cheveux, ses sourcils, les poils des aisselles et du pubis en grande abondance. Elle se sent fatiguée, sans forces, neurasthénique et est atteinte d'une constipation opiniâtre.

Le médecin qu'elle consulte lui donne 4 comprimés d'extrait thyroïdien à 0,20 par jour et du citron en grande

quantité. Peu de temps avant de commencer le traitement ses règles sont revenues une fois. Elles ne réapparaîtront dès lors que de temps à autre (2 à 6 mois d'intervalle).

Elle suit très régulièrement ce traitement. Une amélioration très nette de l'état général se produit, mais le poids reste toujours 100 kgr.

Elle entre alors, en avril 1928, à Sainte-Martine. Le métabolisme basal est abaissé à 28,6 (Dr Bénard).

A partir du 21 avril 1928 on lui donne chaque jour deux comprimés de thyroxine synthétique à 1/2 milligr. puis, au bout de 10 jours, on augmente la dose lentement de 1/4 de milligr. tous les 8 jours, puis de 1/2 milligr. par jour ; on arrive ainsi à la dose de 19 comprimés, soit 9 milligr. 5, par jour.

Sous l'influence de ce traitement les symptômes hypothyroïdiens ont régressé très rapidement et il n'y a jamais eu la moindre intolérance.

En septembre 1928, le poids est de 90 kgr.

Le métabolisme basal est normal à 36.

Les règles apparaissent tous les mois.

En septembre elle quitte le service. Elle prend alors, pendant 20 jours par mois, 6 comprimés de thyroxine. Quand elle cesse le traitement un mois, elle doit consulter à nouveau, les symptômes d'hypothyroïdie réapparaissant. Elle raconte même qu'une après-midi, pendant une de ces périodes elle a présenté une crise de gonflement subit, sorte de myxœdème aigu.

Dans les premiers jours d'octobre 1930, elle fait, au cours de son traitement thyroxinien, un malaise la nuit : vomissements, perte de connaissance, suivi d'une lassitude générale. On interrompt la thyroxine et on lui donne de l'eau d'Evian, des laxatifs (sulf. de Na) pendant 10 jours.

Pendant quelques jours, aux environs du 10 octobre, diarrhée (10 à 15 selles par jour), douleurs abdominales et inappétence. Tous ces maux disparaissent assez rapidement et le 22 novembre on note à nouveau de la constipation.

Le 15 novembre 1930, rechute franche. Elle doit cesser ses occupations.

Examen : Taille 1 m. 60 ;

Poids 98 kgr.

Pouls 60 ;

T. A. 10,5 - 7 (Donzelot).

Faciès arrondi, gras et cireux, pommettes couperosées, absolument sans expression.

Peau sèche, ichtyosique, squameuse, furfuracée sur tout le corps, mais en particulier les bras, les avant-bras et l'abdomen.

Erythrocyanose marquée des extrémités.

Les téguments sont épaissis. Il existe aux membres, en particulier, un œdème sans godet.

La langue est volumineuse, la muqueuse pharyngée épaissie.

Les mains et les pieds ont un aspect pachydermique ; les ongles sont friables.

Les cheveux, les poils des aisselles et du pubis sont très raréfiés et tombent, comme autrefois, abondamment.

On trouve, à l'abdomen et aux pieds, des taches pigmentaires assez étendues, couleur de café au lait.

Enfin on ne peut palper le corps thyroïde.

La malade qui est très frileuse, présente en outre une apathie intellectuelle considérable. La parole, monotone et sans aucune vigueur, est très lente.

Fait significatif, cette malade, intelligente, se plaint spon-

PLANCHE I



OBS. XII

Nº 1. — Avant traitement. Hypothyroïdie.

PLANCHE II



OBS. XII

N° 2. — Au cours du traitement thyroxi-adréalinique.
Hyperthyroïdisme

PLANCHE III



OBS. XII

Nº 3. — Après suppression de l'adrénaline.
Aspect normal.

tanément de ne pouvoir s'exprimer facilement et nous apprend elle-même, que sa pensée est aussi lente et aussi pénible que son élocution. En outre, elle est irritable et somnolente ; elle ne peut se livrer à la moindre occupation.

D'une façon presque continuelle, elle a l'impression d'un voile devant les yeux et ressent des battements oculaires.

Elle est atteinte aussi de mégalosplanchnie. Ses règles sont rares, (tous les 2 ou 3 mois) et peu abondantes.

Les urines foncées (un litre environ par 24 heures) ne contiennent ni sucre ni albumine.

Le pouls est petit et bat à 60.

La T. A. recherchée sur l'appareil de Donzelot est de 10,5 - 7.

Le métabolisme basalmoyen, fait le 26 novembre 1930, est égal à 23, soit une diminution de 30 % (Milot).

Il s'agit d'un myxœdème acquis, familial et absolument typique.

Nous commençons le 4 décembre 1930, un traitement par la thyroxine synthétique à la dose de 1 mgr., tous les matins en injection sous-cutanée. L'injection est absolument indolore, provoquant seulement une légère sensation de tension qui disparaît rapidement.

Du 4 au 29 décembre on fait 20 injections, un arrêt ayant été occasionné par l'apparition des règles après la onzième injection.

Le pouls, dès la première injection, s'est fixé entre 75 et 80 à la minute.

La T. A. après être montée de 10,5 - 7 à 12 - 8,5 à la 11^e injection, est redescendue à 11-6 à la 14^e.

Les symptômes oculaires ont disparu ainsi que la mégalo-splanchnie et il s'est produit une grosse amélioration de l'état général avec un bien-être net.

Le poids a baissé progressivement de 98 kgr. à 95 kgr. au 10^e mgr. puis 90 kgr. 650 au 14^e.

Le métabolisme basal dans le même temps est passé de 23 à 34 soit de — 30 % à — 6 % au bout de 14 injections ; l'élocution est devenue beaucoup plus facile.

A la 20^e injection, le poids est de 90 kgr. la T. A. 10,5-5. Le traitement est alors arrêté pendant 10 jours. Après ce temps le M. B. est redescendu à 30,5 soit — 14 %.

Le 9 janvier 1931 le pouls est à 68, la T. A. à 10 5.

Le traitement est repris aux mêmes doses, mais on donne en outre, à la patiente, une dose quotidienne de 45 gouttes d'adrénaline au 1/1000, per os.

Dès le lendemain la T. A. est à 11-6 le pouls à 70.

Le 11 janvier, une angine fait cesser le traitement pendant 2 jours.

Le 21 janvier : règles ; on n'arrête pas le traitement thyroxinien mais on cesse l'adrénaline pendant 4 jours.

Le 23 janvier le poids est 89 kgr. 500, la T. A. 13-9 le pouls : 70.

A partir du 28 janvier on injecte 2 mgr. de thyroxine et on donne 60 gouttes d'adrénaline.

Le 30 janvier (40^e injection) le pouls est à 70, la T. A. 14-9 le poids 88 kgr.

Le 6 février 1931 le pouls est à 84, la T. A. 13-6, le poids 87.

Le 11 février le M. B. est 51, soit + 39 %, le poids 85 kgr. 200.

Le 12 février, pouls 108, température 38,4. On constate de la fatigue et de l'asthénie ; la malade se sent mal à l'aise. On pense à une grippe et on cesse la thyroxine 2 jours (15-16).

Le 17 février le pouls est 80 le poids 84 kgr. 450.

Le 19 février (28 jours après le mois précédent) apparition des règles. On cesse l'adrénaline un jour.

Le 20 le poids est à 84 kgr. 400.

Le 24 il est à 84 kgr.

On note à ce moment de *l'éclat du regard*.

L'état général est excellent. L'œdème a disparu ; les cheveux et les poils sont repoussés en abondance,

Le 27 février le poids est 83 kgr. 500.

Le 2 mars le poids est 82 kgr. 700, le pouls est à 107, la T. A. : 14-8,5.

Le 6 mars *l'exophtalmie* est des plus nettes ainsi que le montre la 2^e photographie.

La malade a encore maigri et pèse 81 kgr.

T. A. : 14 8, 5 Donzelot.

Pouls : 96.

Le 10 mars le poids est de 80 kgr. 600, le pouls à 100.

On recherche le métabolisme basal qui donne un coefficient de variation de + 59 %.

On cesse alors l'adrénaline et l'on fait chaque jour l'injection de thyroxine.

Le 15 mars la malade qui continue à maigrir (poids 80 kgr) ne présente plus d'exophtalmie (photo 3).

Pouls : 94.

T. A. : 13,5-8,5.

DATE	Inject.	Pouls	T A.	Poids	M. B.	REMARQUES
4-12-30	1	76	10,5-7	98 k.	— 30%	
5-12-30	2	72	10-7			
6-12-30	3	75	10-8			
7-12-30	4	75	10,5-7			
8-12-30	5	80	11-7			
9-12-30	6	72	12-8			
10-12-30	7	72	12-8			
11-12-30	8	85	12-7			
12-12-30	9	76	12-8			
13-12-30	10	83	12-8	95 k.		
14-12-30	11	80	12-8,5			
15-12-30	—	—	—			Règles
16-12-30	—	—	—			id.
17-12-30	12	80	12-8			
18-12-30	13	80	12-6,5			
19-12-30	14	80	11-6			
20-12-30	—	82	11,5-6	90,650		Arrêt des injections
21-12-30	—	—	—			id.
22-12-30	—	—	—			id.
23-12-30	15	76	10,5-5,5		— 6%	
24-12-30	16	78	10,5-5,5			
25-12-30	17	75	12-6,5			
26-12-30	18	80	10-5			
27-12-30	19	78	10,5-4,5			
28-12-30	—	—	—			
29-12-30	20	72	10,5-5	90 k.	— 2 %	
30-12-30	—	—	—			
31-12-30	—	—	—			Arrêt des injections
1-1-31	—	—	—			pendant 10 jours.
2-1-31	—	—	—			
3-1-31	—	—	—			
4-1-31	—	—	—			
5-1-31	—	—	—			
6-1-31	—	—	—			
7-1-31	—	—	—			
8-1-31	—	—	—			
9-1-31	21	68	10,5-5		— 14%	A partir du 9 janvier
10-1-31	22	68	11-6			adrénaline XLV gout-
11-1-31	—	—	—			tes avec thyroxine.
12-1-31	—	—	—			
13-1-31	23	88	11-6	89,650		Le 11 et 12, angine.
14-1-31	24	72	11,5-6			
15-1-31	25	72	12-6			
16-1-31	26	68	11,5-6,5			

DATE	Inject.	Poids	T. A.	Poids	M. E.	REMARQUES
17- 1-31	27	68	11,5-6			
18- 1-31	28	70	11-5,5			
19- 1-31	29	70	11,5-5,5			
20- 1-31	30	—	—			Règles (cesse l'adrén.
21- 1-31	31	—	—			pendant 4 jours. ^{1/2}
22- 1-31	32	—	—			
23- 1-31	33	70	13-9	89,500		
24- 1-31	34	—	—			
25- 1-31	35	—	—			
26- 1-31	36	—	—			
27- 1-31	37	68	13,5-8			
28- 1-31	38	—	—			
29- 1-31	39	—	—			Adrénaline, LX gouttes
30- 1-31	40	70	14-9	88 k.		par jour. Thyrox. 2 mg.
31- 1-31	41	—	—			
1- 2-31	42	—	—			
2- 2-31	43	—	—			
3- 2-31	44	—	—			
4- 2-31	45	—	—			
5- 2-31	46	—	—			
6- 2-31	47	84	13-6	87 k.		
7- 2-31	48	—	—			
8- 2-31	49	—	—			
9- 2-31	50	—	—			
10- 2-31	51	—	—			
11- 2-31	52	—	—	85,200	+39%	
12- 2-31	53	108	—			Fatigue, asthénie.
13- 2-31	54	—	—			
14- 2-31	55	—	—			
15- 2-31	—	—	—			Cesse la Thyrox.
16- 2-31	—	—	—			id.
17- 2-31	56	80	—	84,450		
18- 2-31	57	—	—			
19- 2-31	58	—	—			Règles (cesse adrénaline).
20- 2-31	59	—	—	84,400		
21- 2-31	60	—	—			
22- 2-31	61	—	—			
23- 2-31	62	—	—			
24- 2-31	63	—	—	84 k.		Eclat du regard, état
25- 2-31	64	—	—			général excellent. œ-
26- 2-31	65	—	—			dème disparu. che-
27- 2-31	66	—	—	83,500		veux et poils abon-
28- 2-31	67	—	—			dants.
1- 3-31	68	—	—			
2- 3-31	69	107	14-8,5*	82,700		* Au Donzelot.

DATE	Inject.	Pouls	T. A.	Poids	M. B.	REMARQUES
3- 3-31	70	—	—			
4- 3-31	71	—	—			
5- 3-31	72	—	—			
6- 3-31	73	96	14-8,5*	81 k.		* id. Exophtalmie.
7- 3-31	74	—	—			
8- 3-31	75	—	—			
9- 3-31	76	—	—			
10- 3-31	77	100	—	80,600	+59 %	Cesse adrénaline et fait chaque jour une injection thyroxine.
11- 3-31	78	—	—			
12- 3-31	79	—	—			
13- 3-31	80	—	—			
14- 3-31	81	—	—			
15- 3-31	82	—	—			
16- 3-31	83	—	—			
17- 3-31	84	—	—			
18- 3-31	85	—	—			
19- 3-31	86	—	—			
20- 3-31	87	—	—			

Cette observation, qui a pour nous la valeur d'une expérience, montre à côté de l'action régulière et complète de la thyroxine sur le myxœdème, la puissance de la sommation thyroxi-adrénalinique qui provoque l'exophtalmie ainsi que les autres symptômes de Basedow, alors que la thyroxine seule ne suffit pas à manifester cet état. Cette reproduction presque parfaite d'une maladie de Basedow chez une myxœdémateuse par l'action de la sommation thyroxi-adrénalinique mériterait d'être discutée au point de vue du rôle de la surrénale dans la maladie de Basedow.

Ce fait clinique est d'ailleurs d'accord avec les faits expérimentaux.

La question des relations de la thyroïde et des

surrénales soupçonnées depuis Eppinger, Falta et Rudinger est des plus importantes. D'après ces auteurs les extraits thyroïdiens excitaient la médullaire des surrénales et diminuaient les granulations lipoïdiques de la corticale. Gley et Quinquaud montrèrent que, à *forte dose* ils augmentaient la sécrétion adrénalinique. D'après Herring, le poids des surrénales de rats blancs ayant ingéré 0 gr. 20 à 0 gr. 50 de thyroïde de mouton pendant un mois, a augmenté pendant ce temps de 76 à 78 %, la corticale et la médullaire étant toutes deux intéressées. La teneur en adrénaline a elle-même augmenté de 50 %.

Cependant d'après Lucien et Parisot la thyroïdectomie provoque une hypertrophie de la surrénale. Hoskins retrouve cette hypertrophie chez les descendants immédiats des animaux éthyroïdés ; les expériences de Couland conduisent au même résultat : ayant soumis le corps thyroïde d'un certain nombre de lapins à l'effet destructif des rayons X il trouve leurs surrénales très augmentées de volume.

Gley et Quinquaud ont d'autre part montré que, chez le chien éthyroïdé, la surrénale est augmentée de volume et chargée de graisse mais que l'extrait préparé à l'aide de ces glandes est tout aussi actif que l'extrait de surrénale normale.

On a également montré l'inverse, c'est-à-dire que la thyroïde était hypertrophiée après surrénalectomie (Brown, Sequard, Boinet, Castellino). Cepen-

dant d'autres auteurs l'ont nié (Pende, Biedl).

D'autre part il ressort des travaux de Goetsch et en France de Claude et Mlle S. Bernard, de Marcel Garnier et Sigismond Bloch que l'action excitante de l'adrénaline sur le sympathique est d'autant plus marquée que l'organisme est plus imprégné d'hormone thyroïdienne.

Ces faits sont en corrélation absolue avec la *sommation thyroxi-adrénalinique* si bien mise en relief par Sainton, et qui montre que *l'absorption d'adrénaline renforce considérablement l'action de la thyroxine*.

Quelles conclusions tirer de tous ces travaux, sinon que les actions respectives de la thyroïde et de la surrénale sont inséparables? Elles ne semblent pas antagonistes mais plutôt se complètent dans la régulation des échanges, la thyroïde étant pour Aub un agent régulateur de fond, d'action lente mais persistante, tandis que la surrénale n'agit qu'en supplément, aidant la thyroïde par son action rapide mais transitoire.

CONCLUSIONS

1° La thyroxine synthétique, dont l'action est qualitativement équivalente à celle des extraits thyroïdiens a l'avantage d'être un produit stable et chimiquement défini.

2° Avant d'instituer un traitement thyroïdien, il est indispensable de pratiquer l'épreuve du métabolisme basal. Dans le cas où celui-ci est au dessus de la normale l'emploi de la thyroxine est contre-indiqué.

3° Lorsqu'un sujet est traité par la thyroxine, au début il doit être soumis à une surveillance médicale; les éléments qui permettent d'en contrôler l'action sont: l'étude du pouls, de la pression artérielle, du métabolisme basal, en concordance avec les symptômes cliniques.

4° Les accidents attribuables à la thyroxine sont de même ordre que ceux dus à l'injection d'extraits. Dans nos observations ils n'ont apparu que chez des sujets à métabolisme basal normal ou supérieur à la normale.

5° Le traitement d'attaque d'un hypothyroïdien doit être fait par injections sous-cutanées quotidiennes de 1 mg de thyroxine. Le traitement d'entre-

tien par ingestion peut être fait à des doses plus élevées. La voie intra-veineuse paraît présenter plutôt des inconvénients que des avantages.

6° Les doses massives par injections intra-veineuses ou même sous-cutanées sont à proscrire car elles donnent presque toujours lieu à des accidents d'hyperthyroïdisme. Il y a donc lieu, avant d'instituer un traitement de tâter la susceptibilité individuelle du sujet.

7° L'adrénaline, d'après les recherches expérimentales et d'après une de nos observations personnelles produit une sommation de l'action de la thyroxine. L'association de ces deux produits synthétiques mérite d'être étudiée dans le cas d'insuffisance thyroïdienne rebelle.

Vu : le Président de thèse,
P. CARNOT

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abderhalden (E.) et Hartmann (J.).* — Vergleichende Untersuchung der Wirkung von aus schilddrüsen gewonnenem Thyroxin und von synthetisch bereitetem (Arch. ges. Phys., 1927, p. 531-534).
- Abderhalden et Rossner.* — Spektrophotometrische... gleichung von natürlichen Thyroxin mit synthetisch darge Tellbem (Zeitsch. für physiol. chem., 1924, p. 223).
- Antoine.* — Traitement du myxœdème par la médication thyroïdienne. Thèse de Paris, 1908-1909.
- Arnold (W.).* — Zur Wirkung des thyroxin auf dem baswechsel der Ratte (Zeitsch. ges. exp. med., 1926, p. 249-259).
- Arcizewski (W.), Kopaczewski et Rosnowski.* — Extraits d'organes (Bulletin, soc. théér., 13 juin 1928, p. 66).
- Ashley et Harrington.* — Quelques dérivatifs de la Thyroxine (Biochemistry Jal., 1928).
- Aub (J. C.) et Means (J. H.).* — Basal Métabolism in hypothyroidism (Arch. int. med., oct. 1919).
- Barczi (E.).* — Traitement des œdèmes de la grossesse par la Thyroxine (Zentralblatt für Gynék., 1929).
- Barger (B.).* — The thyroid gland and thyroxin (Pharm. Journ. 1927, p. 609-614).
- Baumann (L.).* — Basal métabolism in obesity (Jal. Amer. med. Ass., 1 juillet 1928).
- Baumann (E.).* — Ueber das normale Vorkommen des Jods im Thierkörpern (Z. phys. chem., 1895-96, p. 319-330).
- Benedict et Emmes.* — Facteurs affectant le métabolisme basal (J. Biol. chem., 1915, p. 263).
- Benedict.* — La mesure du métabolisme basal (J. Am. med. assoc., 1921, vol. 77, p. 247).
- Besançon (J.).* — Obésité et glandes endocrines (La Pratique méd. franc., avril 1929).
- Emploi de la Thyroxine en clinique (La Médecine, 1929, p. 548).

- Blum, Van Caulaert et Phelzot.* — Valeur pratique de la détermination du métabolisme basal dans l'hyper et l'hypothyroïdie (Bull. Sté méd. Bas Rhin, 30 juin 1928).
- Boothby (W. M.) et Boldes (E. S.).* — Some quantitative relationships of Thyroxine calculated from its calorigenetic action (J. Pharm. and Exp. Therap., 1925, XXV, p. 129).
- Boothby, Sandiford et Slosse.* — Effets de la Thyroxine sur le métabolisme basal. (Arch. mal. app. digest., May 1927).
- Boothby (W. M.).* — Diagnostic et traitement des hypothyroïdies (Arch. of int. med., 1920, p. 297).
- Valeur du M. B. dans le traitement des maladies thyroïdiennes (The med. clin. of North America, 1919, t. 3).
 - Classification des maladies par le métabolisme basal (Journ. am. med. ass., 1921, t. 76).
- Boothby, Sandiford et Slosse.* — The effect of Thyroxine on the respiratory and nitrogenous métabolism of normal and myxoedematous subjects (Ergebnisse der Phys., 1925, vol. 24, p. 278).
- Boothby.* — Métabolisme basal dans les affections thyroïdiennes (Boston med. and surj., 1916, p. 564).
- De Borden.* — Analyse médicinale du sang (1776); d'après Plummer : Structure of thyroid gland (Journ. am. med. ass., 22 février 1930).
- Borras (N.) et Muniz (F.).* — El metabolismo basal en las disfunciones tiroideas (Arch. soc. clinica. Habana, 4 mai 1928).
- Bourdenne (F.).* — Accidents d'intolérance dans le traitement opothérapique du myxoédème. Thèse Paris, 1907-1908.
- Bowmann (K. M.) Garfield (G. P.).* — Un cas de myxoédème (Jour. am. med. assoc., 21 juillet 1923).
- Cameron (A. T.).* — The standardization and value of thyroid preparations (Can. méd. Ass. J., 1924, p. 407-411).
- Cameron (A. T.) and Carmichael (J.).* — Contributions to the biochemistry of iodine. III. — The comparative effects of thyroid and iodine feeding on growth in white rats and rabbits (J. Biol. Chem., 1920, 69-100).
- Contributions to the biochemistry of iodine. IV. — The effects of thyroxin on growth in white and rabbits (J. Biol. Chem., 1921, 35-52).
 - Acceleration of growth and regression of organ hypertrophy in young rats after cessation of thyroid feeding ;

- the production of tetany in rats by thyroid feeding (Trans. Roy. Soc. Can., 1922, p. 57-70).
- After effects of feeding thyroid to young rats (Trans. Roy. Soc. Can., 1924, p. 105-114).
 - The relative value of thyroid fractions and derivatives (Trans. Roy. Soc. Can., 1926, section V, p. 307-309).
 - An attempt to evaluate thyroid preparations utilizing their effect on growth-rate and production of organ hypertrophy in the young white rat.
- Cannon (W. B.), Binger (C. A. L.) and Zitz (R.).* — Experimental hyperthyroidism (Am. J. Physiol., 1915, p. 363-364).
- Castex.* — Le métabolisme basal chez l'obèse (Revue soc. méd. intern., mai 1927).
- Castex et Steingart (M.).* — Action des substances accessoires des extraits opothérapiques (Compte rendu Soc. Biol., t. 3, p. 456).
- Cazon (T. Z.).* — Hypothyroidism and low basal metabolism (Florida med. ass., mai 1929).
- Coelho et Rocheta (J.).* — Action de la thyroxine sur le cœur (Compte rendu Soc. Biol., 1929, p. 975).
- Cole (L. J.) and Reid (D. H.).* — The effect of feeding thyroid on the plumage of the fowl. (J. Agr. Research, 1924, p. 285-287).
- Coronedi (G.).* — Sur la tiroxina sintetica (Arch. med. fis. fiorentina, mai 1928).
- Cori (G. T.).* — The Influence of thyroid extracts and thyroxin on the rate of multiplication of paramecia (Am. J. Physiol., 1923, p. 295-299).
- Coulaud.* — Influence de l'irradiation du corps thyroïde sur les surrénales du lapin (C. R. Soc. Biol., t. II, p. 1072).
- Courrier (R.).* — Indications sur le mode d'action de la thyroxine synthétique (Revue française endocrinol., 1928, p. 30-31).
- Dale.* — Physiology of thyroid (Practitioner London, janv. 1915, p. 37).
- Davidson (J. R.).* — Nephrosis of thyroid origin (Canad. Med. A. J., 1926, p. 1059-1063).
- Demaria Massey.* — Modifications des échanges respiratoires après ablation des thyroïdes ou des surrénales chez le rat (C. R. de la Soc. de Biol., 1927, t. II, p. 405).

- Dryerre, Henry.* — The effect of thyroid extract and of thyroxin upon the response to adrenalin (Quart. J. Exp. Physiol., 1924, p. 221-224).
- Fajolles (L.).* — Diagnostic du myxœdème de la petite enfance. Thèse Paris, 1927.
- Florence, Greyssel, Enselme.* — Recherches sur le M. B. des affections thyroïdiennes (Jal. Méd. Lyon, mars 1929).
- Fontès (G.) et Aron (Max.).* — Mode d'action qualitative et quantitative de la thyroxine synthétique (C. R. Soc. Biol., 1929, t. III, p. 679).
- Fox (E. L.).* — A case of myxœdema treated by taking extract of thyroid by the mouth (Brit. Med. J., 1892, p. 941).
- Fujimaki, Yonosuke and Hildebrandt, Fritz.* — Über den Einfluss von Thyroxin auf die Diurese (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1924, p. 226-235).
- Gaddum (J.-H.).* — Quantitative observation on thyroxine and allied substances. I. — The use of tadpoles (J. Physiol., 1927, p. 246-254).
- Gautier.* — Le M. B. dans les dysthyroïdies (Le Concours médical, 27 mai 1928).
- Gillet (P.).* — Le rhumatisme chronique endocrinien (Bull. méd., juillet 1929).
- Gley.* — Les bases physiologiques actuelles de la thérapeutique thyroïdienne et parathyroïdienne. Cours de thérapeutique de P. Carnot, Baillière, Paris, 1927.
- Gley et Quinquaud.* — Contribution à l'étude des interrelations humorales. Valeur physiologique de la glande surrénale des animaux éthyroïdés (Arch. internat. de physiol., 31 janvier 1914, p. 175).
- Grawitz et Duberstein.* — Klinische prüfung des synthetischen thyroxin (Klin. Wochen., 22 avril 1928).
- Haffner.* — Action de la Thyroxine synthétique sur le M. B. (Klin. Wochen., 1927, p. 1932).
- Pharmacology test with german preparation (Klin. Wochen., 8 oct. 1927).
- Hallion (L.).* — Sur le M. B. des affections thyroïdiennes (Revue pratique de biol. appl., mai 1927).
- Hanotte et Pilatre Jacquin.* — Les Tests endocriniens (La Consultation, septembre 1927).
- Harington (C.-R.).* — Synthesis of 3,4,5 triiodophenylpyrroli-

- done carboxylii acid, a possible isomer of thyroxin (Jal. Biol. Chem., 1925, p. 29-39).
- Chemistry of thyroxine. Isolation of thyroxine from the thyroid gland (Bioch. Jal., 1926, p. 293-299).
 - Constitution and synthesis of diiodo-thyroxine (Biochem. J., 1926, 300-313).
- Harington (C.-R.) and Barger (G.).* — Chemistry of thyroxin, constitution and synthesis of thyroxin (Bioch. J., 1927, p. 166-181).
- Hartung.* — Ueber das Thyroxin als Entfettungsmittel (Med. Klin. W., avril 1927).
- Hédon et Gondard.* — Le M. B. en clinique (Soc. scienc. méd. Montpellier, juin 1929).
- Hermann (H.) et Abel (E.).* — Effet du traitement thyroïdien sur le M. B. de 2 cas typiques de myxœdème congénital (Cte R. Sté Biol., 1923, p. 92-95).
- Herring (P.-T.).* — Effets de l'ingestion de thyroxine sur le poids des surrénales et sur leur contenu en adrénaline (Quat. Jal. of exp. phys., 14 juin 1917, p. 47).
- Holboll.* — Effets du traitement thyroxinien sur l'organisme humain (Ugesk. for Laeger, Copenhagen, janvier 1930).
- Traitement du myxœdème par la Thyroxine synthétique (Hospitaltidende, Copenhagen, 11 octobre 1928).
- Howard, Campbell (P.).* — Myxœdema. A study (Jal. am. med. ass., 13 avril 1907).
- Hunt, Reid.* — The influence of thyroid feeding upon poisoning by acetonitrile (Jal. Biol. Chem., 1905, p. 33-34).
- The acetonitrile test for thyroid and of some alterations of metabolism (Am. Jal. Physiol., 1922-23, p. 257-299).
 - The comparative physiological activity of thyroid and thyroxin (Jal. Pharm., 1923, p. 199).
 - Standardization of thyroid preparations (Arch. Int. med., 1925, p. 671-686).
- Hutchinson (R.).* — The chemistry of the thyroid gland and the nature of its active constituent (J. Phys., 1896, cité par E. C. Kendall dans « Thyroxine »).
- Jackson (A. S.).* — Value to the surgeon of B. M. (Am. Jal. Surgery, 1^{er} janvier 1928).
- Janet (H.).* — Le M. B. en clinique. Thèse de Paris, n° 28390.
- Janney (N. W.).* — Concerning the diagnostic and treatment of hypothyroidism (Arch. int. med., 1920, p. 297-318).

Jansen (C. O.) - Recherches sur la provocation artificielle de la métamorphose chez les batraciens et notamment chez l'axolotl. Mesure biologique de l'efficacité des préparations thyroïdiennes (Cte rend. Soc. Biol, 1920, p. 315-320).

Kendall (E. C.). — A method for the decomposition of the proteins of the thyroid with a description of certain constituents (J. Biol. Chem., 1915, p. 501-509).

— The isolation in cristalline forme of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid. Its chemical nature and physiologic activity (J. Am. med. Ass., 1915, p. 2042-2043).

— The thyroid hormone. Collected papers of the Mayo clinic. Philadelphia. W. B. Saunders, 1917, p. 309-336.

— Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid (J. Biol. Chem., 1919, p. 125-147).

— The physiologic action of thyrotoxin (Endocrinology, 1919, p. 156-163).

— Chemistry of the thyroid secretion (The Harvey Lectures, 1919-1920, p. 41-57, séries XV).

Kendall (E. C.). — Fonction de l'appareil thyroïde et parathyroïde (J. Am. med. Ass., 11 mars 1916).

Kendall (E. C.) and *Osterberg (A. E.)*. — The chemical identification of thyroxine (Jal. Biol. Chem., 1919, p. 265-234).

Kocher (Albert) — Über die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten auf Schilddrüsenkranke (Mitt. Grenzsg. med. Chir., 1917, p. 309-313).

Krogh (Marie). — L'influence de la thyroïdine sur le métabolisme normal (Ugesk. Laeger, 1916, p. 2337-2340).

Kunde (M. M.). — Studies on metabolism experimental hyperthyroidism (Am. J. Physiol., 1927, p. 195-215).

Kunde (M. M.) and *William (L. A.)* — Experimental cretinism ; influence of thyroid gland on production and control of experimental rickets (Am. J. Physiol., 1927, p. 245-249).

Kustner (H.). — Traitement de l'éclampsie par la thyroxine (Klin. Wochensh Berlin, 1930).

Labbé. — A propos de la thérapeutique thyroïdienne dans l'obésité (Sté méd. Paris, 24 décembre 1927).

Lenhart (C. H.). — The influence upon tadpoles of feeding desiccated thyroid gland in variable amounts and of variable iodine contents (J. exper. med., 1915, p. 739-746).

- Lévi (Léopold.)*. — Les petites doses en opothérapie thyroïdienne (Sté. méd. de Paris, 26 novembre 1927).
- L'arthritisme syndrome d'instabilité thyro-endocrinienne (La clinique, 1927).
 - Accrocyanose thyroïdienne. M. B. (Societ. de méd. Paris, 11 novembre 1927).
 - Glandes endocrines et arthritisme (J. med. franc., mai 1927).
- Lim (R. K. S.), Sarkar (B. B.) and Brown (J. P. H. G.)*. — The effect. of thyroid feeding on bone marrow of rabbits (J. Path. Bact., 1922, p. 228-246).
- Loring (T.) and Swain*. — Traitement de l'arthrite chronique par la thyroxine (J. am. med. ass., 27 juillet 1929).
- Lui Shik Hao*. — Résultats de la médication thyroïdienne dans les néphroses (Arch. of int. med, 15 septembre 1927).
- Lusk, Graham*. — Physiologie de la glande thyroïde (J. am. med. ass., t. 83, p. 1165, 1924).
- Lyon (D. M.)*. — Note on physiological test of synthetic thyroxine (Biochem. J., 1927, p. 181).
- Lyon (D. M.) and Redhead (F. A.)* — Synthetic thyroxine : clinical tests (Edinburg med. Jal., 1927, p. 194-199).
- Mackenzie (H. W. G.)*. — A case of myxœdema treated with great benefit by feeding with fresh thyroid glands. Brit. med. J., 1892, p. 940-941).
- Mc Carrison (R.)* — The thyroid gland in health and disease New-York, W. Wood and Co 1918 (cité par E. C. Kendall dans « Thyroxine »).
- Magnus-Levy (A.)*. — Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyroidea, sowie unter verschiedenen pathologischen (zuständen Berl. Klin. Wochens., 1895, p. 650).
- Ueber Myxœdem (Z. Klin. med., 1904, p. 201-256).
- Marine, David and Rogoff (J. M.)*. — How rapidly does the intact thyroid gland elaborate its specific iodine-containing hormone ? (J. Pharm., 1917, p. 1 à 10).
- Marine*. — L'iode dans la glande thyroïde (Jal. Biol. Chem., octobre 1915).
- Mattei (Ch.)*. — Thyroïde et diurèse (Rev. méd. de France et des Colonies, déc. 1929).
- Means (J. H.)*. — Le développement de notre connaissance de la glande thyroïde (Am. J. surgery, mai 1927).

- Studies on B.M. in obesity and pituitary disease (J. med. research, 1915, p. 121-158).
- Mills* (C. A.). — A note on the question of the secretory function of the sympathetic innervation to the thyroid gland. (Am. J. physiol., 1919, p. 174-176).
- Miura*. (M.). — The effects of thyroid, thyroxine and other iodine compounds upon the aceto-nitrile tests (J. clin. med., 1922, p. 349-356).
- Moller* (E.). — Recherches cliniques sur le M. B. dans les maladies de la glande thyroïde (Ann. of surg. mars 1927).
- Mouzon*. — La thyroxine (Presse médicale, 13 juin 1928).
- Murray* (G. R.). — Note on the treatment of myxœdema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. (Brit. med. Jal., 1891, p. 796).
- Neppi* (B.). — Tiroxina (Rass. di. terap. et patol. clin., mars 1929).
- Nobécourt*. — Myxœdème infantile congénital (Concours médical; août 1921).
- Nobécourt et Janet* (H.). — Etude du M. B. dans un cas de myxœdème congénital traité par les extraits thyroïdiens (Concours médical, août 1921).
- Noble* (E.). — Myxœdema and myxœdema therapy (Arch. of ped., 1927, p. 94).
- Nobel et Kornfeld*. — Traitement thyroïdien du myxœdème (Zeitchrf. für Kind., août 1929).
- Ord*. (W. M.) and *White* (E.). — Clinical remarks on certain changes observed in the urine in myxœdema after the administration of glycerine extract of thyroid gland. (Brit. Med. J., 1893, p. 217 (cité par E. C. Kendall).
- Oswald* (A.). — La thyroïde et son hormone (Revue franç. endocrinologie, août 1924).
 - Pathologie de la thyroïde (Deutsche med. Wochens., sept. 1924).
 - La thyroxine est-elle une hormone complète de la thyroïde (Revue franç. endocrinologie, août 1927).
- Pagniez Rouques*. — Cédème des quatre membres d'origine dysthyroïdienne, guéri par opothérapie thyroïdienne (Soc. méd. hôp. Paris, 10 février 1928).
- Parhow* (C. I.) et *Parhow* (Constance). — Recherches concernant l'influence du traitement thyroïdien et ovarien sur le dé-

veloppement et l'aspect du plumage chez les oiseaux (canards) (C. R. Soc. Biol., 1923, 683-686).

Parhow (C. I.) et fils (C. P.). — Contribution à l'étude des suites de la thyroïdectomie chez les jeunes oiseaux. Ses effets sur la croissance et le développement du plumage. Infantilisme thyroïdien expérimental (Compte-rendu Soc. Biol., 1924, p. 765-766).

Peabody (F. W.), *Sturgis* (C. C.), *Tompkins*, *Edna* (M.), et *Wearn* (J. T.). — Hypersensibilité à l'adrénaline et sa relation avec l'hyperthyroïdisme (Am. J. med. sciences, 1921, p. 508-517).

Platt (R.). — Traitement des néphroses (J. am. méd. ass., 30 novembre 1929) Extrait de Quaterl. med. London.

Plummer (H. S.). — The function of the thyroid normal and abnormal. (Trans. assoc. am. Physic. 1916, p. 128-133).

— Interrelationship of function of the thyroid gland and its active agent Thyroxine in the tissues of the body (J. am. med. ass., 23 juillet 1921).

Plummer (H. S.) et *Boothby* — Administration des préparations thyroïdiennes. (J. am. med. ass., 1924, p. 1333.)

Plummer (H. S.). — Structure de la glande thyroïde (J. am. med. ass., 22 février 1930).

Pope. — Hypothyroidism. (Arch. Phys. Ther. and Ray. rad., 1927, p. 56).

Porter (A.). — Basal metabolism in ichthyosis (Brit. J. derm. décembre 1926).

Reverdin (J.) (cité par Means). — Revue méd. de la Suisse Romande, 1882, p. 509.

Rhode (A.) et *Stockholm* (M.). — Augmentation du métabolisme azoté chez le chien après administration de thyroxine desséchée (J. Biol. chem., 1919, p. 305).

Rogoff (J. M.). — A method for the standardization of thyroid preparations (J. Pharm., 1917-1918, p. 199).

Romeis (B.). — Versuche zur Isolierung des Schilddrüsen hormones (Arch. mikros. anat. Entwickl., 1922, p. 410-467).

— Untersuchungen über die Wirkung des Thiroxins (Biochem Z., 1923, p. 85-106 et Biochem Z., 1923, p. 121-159).

Sainton (P.). — Les symptômes de l'hyperthyroïdisation et leur comparaison avec le syndrome basedowien (Revue méd. française, janvier 1930).

- Les obésités glandulaires, avril 1929 (J. méd. français).
- Sainton (P.) et Mamou.* — Hyperthyroïdisation par la Thyroxine synthétique (Sté méd. hôp. Paris, 23 décembre 1927).
- Sainton, Daumer et Véran.* — Syndrome cardiorénal et hypothyroïdie (Ann. méd., décembre 1928).
- Sainton, Maximin (M.), Mamou (H.).* — L'hyperthyroïdisation expérimentale et son action sur les phanères (Bulletin de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syph., janvier 1928, n° 1).
- Sainton et Véran.* — La réalisation expérimental : de la canitie et de l'alopécie en plaques par l'hyperthyroïdisation intensive et prolongée chez le lapin (Soc. Franç. de Derm. et de Syph., juin 1928).
- Sainton et Véran.* — Action expérimentale et thérapeutique de la thyroxine synthétique (Paris méd., 14 juillet 1928).
- Sainton, Simonnet et Barbé.* — L'action sur les phanères de la sommation thyrosurrénale au thyroxiadrénalinique (Soc. Franç. de Derm. et de Syph., juin 1930).
- Sainton, Simonnet et Barbé.* — Action comparée des extraits de glande thyroïde de basedowiens et de goitreux sur le plumage des gallinacés, juin 1930.
- Sainton et Simonnet.* — Hyperthyroïdie et phanères (Annales de Dermatologie et de Syph., décembre 1930).
- Sainton et Simonnet.* — La transmission héréditaire de la dépigmentation des plumes acquise par l'hyperthyroïdisation chez les gallinacés (Annales de Derm. et de Syph., janvier 1931).
- Sainton et Simonnet.* — Les troubles de la fonction thyroïdienne et leur action sur le système pileux (Annales de Médecine, mars 1931).
- Sainton.* — Les formes cliniques de l'insuffisance thyroïdienne (Semaine des Hôpitaux, 15 mai 1931).
- Schittenhelm (A.) et Eisler (B.).* — La thérapeutique de l'obésité plus spécialement par la thyroxine (Klin. Wochenschr., tome X, n° 15, 11 avril 1931).
- Schæller (W.) et Gehrke (M.).* — Effets de la thyroxine sur le métabolisme de la souris (Klin. Wochenschr., p. 1932-1935 ; 8 oct. 1927).
- Schæller (W.) et Gehrke (M.).* — Action de la Thyroxine (Klin. Wochenschr., 1928, p. 1928).

- Shattuck (R. H.)*. — La Thyroxine dans le mongolisme (J. am. med. ass., 11 mai 1929).
- Siérens (A.) et Noyons (A. K.)*. — L'influence de la Thyroxine sur le métabolisme du pigeon (C. R. soc. Biol., 1926, p. 789-792).
- Simpson (S.)*. — L'effet de la thyroïdectomie sur la croissance chez le mouton et la chèvre, indiquée par le poids du corps (Quart. J. exp. Phys., 1924, p. 161-183).
- Effets de la thyroïdectomie sur le système cutané chez le mouton et la chèvre (Quart. J. exp. Phys., 1924, 185-197).
- Slosse*. — Le M. B. dans les affections thyroïdiennes (Soc. clin. hop. Bruxelles, 23 mars 1929).
- Slowikowska*. — Recherches expérimentales sur le rôle de la glande thyroïde dans la métamorphose des batraciens (C. R. sté. biol., 1923, p. 1396-1398).
- Smith (E. V.)*. — Basal metabolism with special reference to the pathologic types, etc... (J. am. med. ass., 1914, p. 113-116).
- Smith (J. H.)*. — Basal metabolism with spécial reference to thyroid gland (Arch. int. med., juin 1928, p. 47).
- Stefanescu (M.)*. — Les modifications des cartilages de conjugaison chez les animaux hyperthyroïdés (Bull. soc. endocr., 1927, p. 359).
- Stévenin*. — Hyperthyroïdie et M. B. (Revue méd. franç., janvier 1930).
- Stévenin (H.)*. — Le métabolisme basal à l'état pathologique (Biologie médicale, mars 1931).
- Sturgis (C. C.)*. — Effets de la Thyroxine sur le lapin (Jal. clin. invest. Baltimore, 1926).
- Sturgis (C. C.)*, *Zubiran, Salvador, Wells (G. W.) et Badger (Th.)*. — The effect of iodine by mouth on the reaction to intraveinuous injections of thyroxin (J. clin. invest., 1926, p. 289-298).
- Swingle (W. W.)*. — The acceleration of metamorphosis in frog larvae by thyroid feeding, and the effects upon the alimentary tract and sex glands (J. Exp. Zool., 1917-1918, p. 521-543).
- Studies on the relation of iodine to the thyroid (J. Exp. Zool., 1919, p. 397-415. et J. Exp. Zool., 1919, p. 417-425).
- Iodine and the thyroid. III. — The specific action of

- iodine in accelerating amphibian metamorphosis (J. Gen. Phys., 1919, p. 563-606).
- Iodine and the thyphoid. IV. — Quantitative experiments on iodine feeding and metamorphosis (J. Gen. Phys., 1920, p. 161-171).
 - Experiments on the métamorphosis of neoteinous amphibians (J. Exper. Zool., 1922, p. 397-421).
 - Thyroid transplantation and anuran metamorphosis (J. Exper. Zool., 1923, p. 219-257).
 - Is the tadpole test for thyphoid valid (Endocrinology, 1924, p. 832-838).
- Swingle* (W. W.), *Helff* (O. M.) et *Zwemer* (R. L.). — The effect of thyroxin and its acetyl derivative on amphibians and mammals (Am. J. Physiol., 1924, p. 208-224).
- Talbot* (F.) et *Moriarty* (M.). — Value of basal metabolism in the diagnosis and treatment of cretinisme (Am. J. diseases of child., mars 1923).
- Terao*, *Arata* et *Wakamori*, *Naoki*. — Preliminary note on, the effects of thyroid feeding on the silkworms (Japan. med. World, 1924, p. 68).
- Terry* (G. S.). — Effects of the extirpation of the thyroid gland upon ossification in *Rana pipiens* (J. Exp. Zool., 1917-1918, p. 567-587).
- Tiffeneau*. — La Pharmacologie en 1928 (Paris méd., 16 juin 1928).
- La Pharmacologie en 1929 (Paris méd., 1929).
- Torrey* (H. B.) et *Horning* (B.). — The effect of thyroid feeding on the moulting process and feather structure of the domestic fowl (Biol. Bull., 1925, p. 275-287).
- Thyroid feeding and secondary sex characters in Rhode Island (Red chicks. Biol. Bull., 1925, p. 365-374).
- Troell* (Abraham). — Some attempts to produce exophthalmos experimentally (Arch. Intern. med., 1916, p. 382-395).
- Ulenluth* (E.). — Relation between metamorphosis and other developemental phenomena in amphibians (J. Gen. Phys., 1919, p. 525-544).
- The effect of iodine and iodothylin on the larvæ of salamanders. III. — The role of the iodine in the specific action of the thyroid hormone as tested in the metamorphosis, of the axolotl larvæ (Biol. Bull., 1922, p. 143-152).
- Walkers* (W.). — Emploi de la Thyroxine pour réduire l'inci-

dence des thromboses post-opératoires (Minnesota med. Jal., janvier 1925).

Welch (H.). — Cause and prevention of hairless pigs in the United states (Montana Agr. Coll. Expt. Sta. Circ., 1917, n° 71-37-47 cité par E. C. Kendall).

Wharton. — Adenographia, London, 1656, p. 118 (cité par Means).

Wilhem et Fleisher. — Effects of administration of Thyroxin (Jal. experim. med., 1926, p. 79).

Wormack, Coles, Heidmann. — Effet des injections de glande thyroïde sur le M. B. (Endocrinology, novembre 1928).

Zawadowsky et Novikov (Mme). — Sur le mode de transport de la Thyroxine par le sang (Endocrinology, novembre 1926).

Zawadowsky et Madame. — Essais quantitatifs de l'hormone thyroïdienne sur la métamorphose de l'Axolotl. Endocrinology, 1926, p. 550-559).

Zondek (H.) et Kæhler (G.). Klinische Erfahrungen mit synthetischen Thyroxin (Mediz. Klin., 2 mars 1928, p. 328).

Zimmermann (F.). — Activation des effets de l'épinéphrine par la thyroxine (Biochem. Ztschr., 1929-206, p. 369-400).

